

ZUR THERAPIE DER AKUTEN MASTITIS DES
RINDES MIT EINEM KOMBINATIONSPRÄPARAT
VON COLISTIN UND AMPICILLIN

JOACHIM SIKORSKI

1986

*Diss
München*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Lehrstuhl: Prof. Dr. M. Rüsse
Arbeit angefertigt unter Leitung von Prof. Dr. K. Walser

ZUR THERAPIE DER AKUTEN MASTITIS DES RINDS MIT EINEM
KOMBINATIONSPRÄPARAT VON
COLISTIN UND AMPICILLIN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Joachim Sikorski
aus
Schwandorf

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. K. Walser

Korreferent: Prof. Dr. B. Gedek

Tag der Promotion: 28. Februar 1986

Meinen Eltern in Dankbarkeit,
meiner Frau in Liebe,
meiner kleinen Tochter als Ansporn gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. LITERATURÜBERSICHT.....	3
2.1. Definition der akuten Mastitis	3
2.2. Ätiologie und Häufigkeit	4
2.3. Prädisponierende Faktoren	9
2.4. Therapie	12
2.4.1. Verabreichung hoher Dosen von Sulfonamiden und/oder Antibiotika	13
2.4.2. Entleerung des Viertels	18
2.4.3. Antiphlogistische Therapie	20
2.4.4. Zusätzliche symptomatische Therapie des er- krankten Tieres	23
2.4.5. Selten gewählte Therapiemaßnahmen	23
2.5. Erstellung eines Resistenztestes zur ge- zielten Therapie	26
2.6. Verlauf und Prognose	26
2.7. Ampicillin	28
2.7.1. Allgemeines und Chemie	28
2.7.2. Wirkungsspektrum	28
2.7.3. Pharmazeutische Präparation	30
2.7.4. Wirkungsmechanismus	30
2.7.5. Resorption, Verteilung, Ausscheidung	31
2.7.6. Resistenzsituation	32
2.7.7. Toxizität	35
2.8. Collistin	35

	Seite
2.8.1. Allgemeines	35
2.8.2. Chemie	36
2.8.3. Wirkungsspektrum	37
2.8.4. Pharmazeutische Präparation	37
2.8.5. Wirkungsmechanismus	38
2.8.6. Resorption, Verteilung, Ausscheidung	40
2.8.7. Berechnung der Erhaltungsdosis	42
2.8.8. Resistenzsituation	43
2.8.9. Toxizität	45
3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	46
3.1. Allgemeines	46
3.2. Material	47
3.3. Methoden	47
3.3.1. Erhebungsbogen Erstbehandlung bzw. Nach- behandlung	49
3.3.2. Erhebungsbogen 1. Kontrolluntersuchung bzw. 2. Kontrolluntersuchung	50
3.3.3. Erklärung der Abkürzungen	51
3.3.4. Durchführung des Schalmtestes und der Pro- benentnahme	52
3.4. Therapie	53
3.4.1. Prüfpräparat	55
3.4.2. Vergleichspräparat	55
3.4.3. Präparate nach Behandlungsumstellung	56
4. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE	58
4.1. Bestandsgröße	58
4.2. Jahreszeitliche Verteilung	59

	Seite
4.3. Alter der Tiere	59
4.4. Rasse der Tiere	60
4.5. Anzahl der Kalbungen	61
4.6. Laktationsstadium	62
4.7. Milchleistung vor der Erkrankung	63
4.8. Viertelverteilung	64
4.9. Zitzenverletzungen	65
4.10. Frühere akute Mastitis	66
4.11. Vorbehandlung	66
4.12. Erkrankungszeitpunkt	67
4.13. Körpertemperatur	68
4.14. Allgemeinbefinden	69
4.15. Weitere klinische Symptome	71
4.16. Spezifische Merkmale der Entzündung	73
4.17. Palpationsbefund des erkrankten Viertels am 1. Behandlungstag	75
4.18. Sekretbefund des erkrankten Viertels am 1. Behandlungstag	76
4.19. Zitzenverletzungen	77
4.20. Schalm-Mastitis-Test des erkrankten Vier- tels am 1. Behandlungstag	77
4.21. Milchleistung am 1. Behandlungstag	78
4.22. Erreger am Tag der Erkrankung	79
4.23. Resistenzteste	81
4.23.1. Escherichia coli bzw. coliforme Keime ...	82
4.23.2. Staphylokokken	83
4.23.3. Pseudomonas aeruginosa	84

	Seite
4.24. Behandlungsumstellungen in Abhängigkeit von der Erregerart	84
4.25. Zusatzbehandlungen	85
4.26. Kontrolluntersuchungen: Allgemeines	85
4.27. Allgemeinbefinden zum Zeitpunkt der Kontrolle KI und KII	87
4.28. Spezifische Merkmale der Entzündung zum Zeitpunkt der Kontrolle KI und KII	87
4.29. Palpationsbefund am Tag der Kontrolle KI und KII	88
4.30. Sekretbefund am Tag der Kontrolle KI und KII	89
4.31. Schalm-Mastitis-Test am Tag der Kontrolle KI und KII	90
4.32. Milchleistung am Tag der Kontrolle KI und KII	91
4.33. Erreger am Tag der Kontrolle KI und KII ..	92
4.34. Gleiche Erregerart wie bei Erstbehandlung in KI und/oder KII	93
4.35. Behandlungsergebnis-Übersicht	94
4.36. Behandlungsergebnis-Prüfpräparat	95
4.37. Behandlungsergebnis-Vergleichspräparat ...	96
4.38. Behandlungsergebnis-Behandlungsumstellungen	98
4.39. Gemeinsame Übersicht Behandlungsergebnis .	100
4.40. Behandlungsergebnis in Abhängigkeit von der Erregerart (Prüfung/Vergleich)	101
4.41. Behandlungsergebnis in Abhängigkeit von der Erregerart (Behandlungsumstellung) ...	103

	Seite
4.42. Therapieergebnis in Abhängigkeit vom Behandlungsbeginn	104
5. DISKUSSION	106
6. ZUSAMMENFASSUNG	116
SUMMARY	118
LITERATURVERZEICHNIS	120
LEBENS LAUF	

1. E I N L E I T U N G:

Obgleich die Zahl der schweren akuten Mastitiden weit hinter der großen Zahl der chronischen, häufig subklinischen Euterentzündungen zurückbleibt, spielt die akute Mastitis wegen ihres häufig dramatischen Verlaufs doch eine bedeutende Rolle in der tierärztlichen Praxis (HEIDRICH und RENK, 1963; WALSER und Mitarbeiter, 1972). Sie stellt den praktizierenden Tierarzt immer wieder vor schwierige diagnostische und therapeutische Entscheidungen. Nur ein umgehendes Eingreifen in das akute bis perakute Krankheitsgeschehen kann das betroffene Drüsengewebe erhalten oder gar den Verlust des Tieres verhüten (WEIGT, 1984). Dabei kommt der Chemotherapie im Sinne einer "Notfallbehandlung" zentrale Bedeutung zu.

Es ist nicht möglich, aufgrund der Beschaffenheit des Sekretes oder der Art und der Intensität örtlicher und allgemeiner klinischer Symptome mit ausreichender Sicherheit eine ätiologisch orientierte Diagnose zu stellen. Bei der sofort einzuleitenden Erstbehandlung perakuter Mastitiden kann daher keine gezielt, gegen eine bestimmte Erregerart, gerichtete Chemotherapie betrieben werden. Die notwendigerweise ohne bakteriologischen Befund und ohne Kenntnis der Resistenz der vorliegenden Keime vorzunehmende Behandlung hat daher das gesamte mögliche Erregerspektrum zu erfassen. Dieses reicht von gramnegativen Keimen (*E. coli*, Klebsiellen, *Enterobacter aerogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*) bis zu grampositiven Erregern (Streptokokken, Staphylokokken, *Corynebacterium pyogenes*). Das wünschenswerte sehr breite Wirkungsspektrum ist nur von wenigen Antibiotika zu erwarten. Mit Wirksamkeitslücken ist zu rechnen.

Als Alternative zu den Breitspektrum-Antibiotika bieten sich Antibiotikakombinationen an, deren voll dosierte Einzelkomponenten eine Verbreiterung des Wirkungsspektrums erwarten lassen. Die frei zu wählenden Kombinationen oder handelsüblichen Fertig-Kombinationspräparate können nicht immer die Forderung nach Therapiesicherheit voll befriedigen.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit bestand deshalb darin, ein neueres Kombinationspräparat mit Colistin und Ampicillin an einem begrenzten Tiermaterial zu erproben und es mit einer praxisüblichen Kombinationsbehandlung auf seine Wirksamkeit bei der Therapie akuter Mastitiden zu vergleichen.

2. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T:

2.1. DEFINITION DER AKUTEN MASTITIS:

Der heutigen Milchkuh wird unter intensiven Haltungsbedingungen eine extrem hohe Milchleistung abverlangt. Die bovine Milchdrüse ist damit zu einem überaus effizienten, zugleich aber auch sehr empfindlichen Organ entwickelt worden (TOLLE, 1984).

Infolge ihrer Größe und Lage sowie der Fähigkeit, große Mengen Milch innerhalb kurzer Zeit zu entleeren, sind die Euter heutiger Milchkühe Schädigungen und Infektionen besonders ausgesetzt. Entzündungen sind Begleit- bzw. Folgeerscheinungen solcher Vorkommnisse; sie bilden das Krankheitssyndrom, welches als "Mastitis" bezeichnet wird. Man versteht darunter einen Krankheitskomplex, ein polyfaktorielles Geschehen, bei dem bakterielle Infektionen, Traumen, Haltungs- und Ernährungsfehler eine ausschlaggebende Rolle spielen (GLÄTTLI, 1961).

Die Mastitis kann somit als eine entzündliche oder unter der Verlaufsform der Entzündung einhergehende Veränderung des Euters mit den Erscheinungen der akuten, chronischen, subklinischen oder latenten Infektion aufgefaßt werden. Dabei wird die akute Euterentzündung von HEIDRICH und RENK (1963) in 2 verschiedene Verlaufsformen gegliedert: Die "Galactophoritis et Mastitis acuta" und die "Mastitis acuta gravis".

Akute Mastitiden mit erheblichen schmerzhaften Schwellungen, Sekretveränderungen, deutlichem Milchrückgang und eindeutigen Störungen des Allgemeinbefindens entsprechen der "Mastitis parenchymatosa et interstitialis acuta septica"

nach GÖTZE (1931), der "akuten parenchymatösen Mastitis" nach DIERNHOFER (1950) bzw. der "Mastitis acuta gravis" nach RENK (1962).

WEIGT (1974, 1984) bezeichnet diese Mastitisform als "Mastitis phlegmonosa". Diese akuten Euterentzündungen äußern sich klinisch als schwere, sporadisch auftretende und sich innerhalb kürzester Zeit entwickelnde, zum Teil mit lebensbedrohlichen Allgemeinstörungen verbundene Erkrankung der Milchdrüse. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist nur ein Viertel betroffen, in etwa zwei Drittel der Erkrankungen eines der Hinterviertel (BAIER und Mitarbeiter, 1954; HEIDRICH und RENK, 1963; SCHALM und Mitarbeiter, 1971; WALSER und Mitarbeiter, 1972). Die Kardinalsymptome einer Entzündung, Rötung, erhöhte Temperatur, Schwellung, Schmerzhaftigkeit und gestörte Funktion, sind an den erkrankten Vierteln deutlich zu erkennen.

Das örtliche Geschehen bedingt eine vermehrte Durchlässigkeit der Blut-Euter-Schranke (HEIDRICH und RENK, 1963), wodurch der gesamte Organismus durch eine Störung des Allgemeinbefindens beeinflusst wird.

2.2. ÄTIOLOGIE UND HÄUFIGKEIT:

Die Ätiologie der akuten Mastitis ist bis zum heutigen Tag noch nicht in allen Einzelheiten abgeklärt. Nach HEIDRICH und RENK (1963) darf man allerdings die Beteiligung von Mikroorganismen am Zustandekommen eines Großteils der akuten Mastitiden als gesichert ansehen. So kommen als Ursache der Mastitis hauptsächlich Mikroben, und zwar vor allem Bakterien, seltener Pilze und Mykoplasmen, vielleicht auch Viren, in Betracht (STÜNZI, 1973). In der Literatur

werden vorwiegend *E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, Streptokokken und Staphylokokken genannt. Daneben werden auch *C. pyogenes*, Salmonellen, Pasteurellen, *Pseudomonas aeruginosa*, Clostridien, *B. cereus*, *B. subtilis*, *B. mesentericus* und *Sphaerophorus necrophorus* nachgewiesen (HEIDRICH und RENK, 1963).

In zunehmendem Maße wird aber auch den Hefen und Mykoplasmen am Zustandekommen einer Mastitis Bedeutung zugedacht.

ULLNER (1959) vertritt die Ansicht, daß diese infektiösen Mastitiden zum einen durch Bakterien verursacht werden, die normal Saprophyten sind und bei Resistenzminderung pathogen werden, zum anderen durch Bakterien verursacht werden, die von außerhalb ins Euter gelangen (wie *E. coli*, Staphylokokken, Streptokokken, *C. pyogenes*). Letztere Gruppe kann das Drüsenparenchym prinzipiell über drei Wege erreichen: auf dem galactogenen, hämatogenen und lymphogenen Weg (ULLNER, 1959; STÜNZI, 1973).

In einer Reihe von Untersuchungen wird *E. coli* als der häufigste Erreger festgestellt (KALICH, 1958; FIEBIGER und SPIELBERGER, 1967; RIEDERER, 1968; OSINGA, 1976; EBERHART, 1977; MÜLLER und BERCHTOLD, 1979, 1981). WALSER und Mitarbeiter (1972) fanden einen Anteil von 54,9 % gramnegativer Erreger.

Nach anderen Berichten treten jedoch die Befunde an *E. coli* mehr in den Hintergrund. So stellten REISER (1967) nur 13,6 %, ROTERS (1979) nur 10,7 % und TIDESTROM (1983) nur 17 % coliforme Keime fest.

E. coli gehört zur Familie der Enterobacteriaceae. Die Enterobacteriaceae bestehen aus dem Escherichienstamm und der KES-Gruppe, welche durch die Gattungen *Klebsiella*,

Enterobacter und Serratia vertreten wird. Als Verursacher von Mastitiden haben E. coli, Klebsiella pneumoniae und Enterobacter aerogenes Bedeutung erlangt (HEIDRICH und RENK, 1963; GRUNERT und WEIGT, 1964; ROLLE-MAYR, 1984). Sie verursachen perakute parenchymatöse Mastitiden mit starker gleichmäßiger Schwellung des Viertels und entzündlichem Hautödem. Meist werden nur kleine Mengen eines sero-fibrinösen Exsudates ermilken. Bald nach der Infektion entsteht eine rasch fortschreitende Schwellung und Oedematisierung, die zu einer Verstopfung der Milchräume führt. Diese Räume sind mit Exsudat und zum Teil mit geronnenem Fibrin aufgefüllt (ULLNER, 1959). Der natürliche Infektionsweg ist hämatogen und galactogen (AEHNELT und KRAUSE, 1955). Colikelme sind in der Lage Toxine zu bilden, die schwerste Störungen des Allgemeinbefindens auslösen können (FEY und STÜNZI, 1958).

Nach Untersuchungen von WALSER und Mitarbeitern (1972) liegen die Streptokokken in der Häufigkeit an zweiter Stelle der Erreger, die eine akute Mastitis auslösen können. HEIDRICH und KELCH (1956) ermittelten in 28 % der Fälle Streptococcus agalactiae, REISER (1967) in 32 % Streptokokken und MÜLLER und BERCHTOLD (1979) in 35 % der Fälle Streptokokken.

Die Streptokokkenmastitis wird hauptsächlich durch Streptococcus agalactiae, Streptococcus uberis und Streptococcus dysgalactiae ausgelöst. Bei Vorliegen von akuten Streptokokkenmastitiden kommt es zu einer erheblichen Sedimentbildung. Die Farbe der Sekrete ist vorwiegend gelblich mit rötlich oder grauen Tönen. Je nach dem Stadium können Gerinnsel oder größere gelbe Flocken nachgewiesen werden. Die Konsistenz ist mehr oder weniger schleimig-eitrig, der Geruch zumeist dumpfig (HEIDRICH und KELCH, 1956). Die Infektion entsteht auf galactogenem Weg.

Von den grampositiven Staphylokokken kann nur *Staphylococcus aureus* als Erreger akuter Mastitiden des Rindes angesehen werden. WALSER und Mitarbeiter (1972) konnten nur in 5,4 % der Fälle Staphylokokken nachweisen. REISER (1967) ermittelte jedoch einen Anteil von 18,2 % und MÜLLER und BERCHTOLD (1981) fanden einen Anteil von 19,0 %.

Staphylococcus aureus verursacht ebenso wie die Streptokokken meist chronische oder subklinische Euterentzündungen, konnte aber von vielen Untersuchern als Erreger schwerer akuter Mastitiden identifiziert werden. Gangränöse Mastitiden im zeitlichen Zusammenhang mit dem Kalben sollen häufig von *Staphylococcus aureus* verursacht werden (GEDEK, 1968). Die Infektion erfolgt auf galactogenem Weg.

Zahlenmäßig weit in den Hintergrund treten Infektionen, die durch *Corynebacterium pyogenes* und *Pseudomonas aeruginosa* ausgelöst werden. *C. pyogenes* ist der Erreger der "Holsteinschen Euterseuche", die meist bei Kalbinnen und bei trockenstehenden Kühen auftritt. *C. pyogenes* wurde aber auch als Erreger sporadisch auftretender akuter Euterentzündungen nachgewiesen. Das akut entzündete Viertel zeigt das klinische Bild der "Colimastitis". Aus dem entzündeten Viertel läßt sich ein blutiges, eitriges, dickflüssiges, grüngelbliches Sekret von üblem Geruch entleeren. Die Mastitis neigt zur Abszedierung (Mastitis apostematosa).

Durch *Pseudomonas aeruginosa* werden auch bösartige Verlaufsformen akuter Mastitiden ausgelöst. Diese zeichnen sich vor allem durch ein blutig-wäßriges Sekret aus, das mit "bröckeligen Massen" durchsetzt ist (HEIDRICH und RENK, 1963; NICHOLLS und Mitarbeiter, 1981; ROLLE-MAYR, 1984).

In den letzten Jahren wird in der Literatur auf die zu-

nehmende Bedeutung der Hefen und hefeähnlichen Organismen als Erreger akuter Euterentzündungen hingewiesen. Nach BERTSCHINGER und Mitarbeiter (1964) entstehen etwa 30 % der Hefemastitiden primär, etwa 70 % sekundär nach intramammärer antibiotischer Behandlung. Als häufigste Erreger akuter Mastitiden werden die *Candida*-Arten *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. albicans*, seltener *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, *Torulopsis*arten, *Trichosporon cutaneum* und *Rhodotorula*arten gefunden.

Außer durch *Cryptococcus neoformans* ausgelöste Entzündungen, zeichnen sich die Hefenmastitiden durch emphysematöse oder gummiartige Schwellung und geringe Schmerzhaftigkeit des Viertels sowie durch Fehlen schwerer Allgemeinstörungen, trotz hohen Fiebers, aus (KAUKER, 1955; BERTSCHINGER und Mitarbeiter, 1964; MEHNERT, 1964; IMMER, 1965; VOLLMANN, 1968; GEDEK, 1969; WEIGT und AHLERS, 1982).

Außergewöhnlich tiefgreifende Veränderungen werden bei Euterentzündungen beobachtet, die durch *Cryptococcus neoformans* ausgelöst werden. Im Verlauf der Eutercryptokokkose kommt es zu außerordentlich starker Schwellung des Euters, verbunden mit großen Schmerzen. Das Sekret zeigt eine grauweiße, visköse, schleimige Beschaffenheit (ROLLE-MAYR, 1984).

Vermehrte Beachtung finden mit Intensivierung der Bekämpfung der Euterkrankheiten des Rindes in den letzten Jahren anaerobe Keime als Entzündungserreger akuter Mastitiden (RAUSCHER, 1960). So konnte DU PREEZ (1982, 1983) durch Infektionsversuche nachweisen, daß *Bacteroides fragilis*, *Eubacterium lentum* und *Peptostreptococcus* akute Mastitiden erzeugen können. Die dramatisch verlaufenden Infektionen mit *Clostridium perfringens* werden sehr selten beobachtet (HEIDRICH und RENK, 1963; SCHALM und Mitarbeiter, 1971; BAUMGARTNER, 1983; TOLLE, 1983).

In Infektionsversuchen konnte durch verschiedene Virusarten eine entzündliche Reaktion hervorgerufen werden (STRAUB und KIELWEIN, 1966). Ob jedoch akute Virusmastitiden oder aber auch Mykoplasmenmastitiden in der Praxis eine Rolle spielen, läßt sich zur Zeit noch nicht abklären.

2.3. PRAEDISPONIERENDE FAKTOREN:

Für das Zustandekommen von akuten Mastitiden sind neben den Erregern noch andere, nichtmikrobielle Faktoren, die zu einer Resistenzminderung führen, verantwortlich. Mit zunehmendem Lebensalter steigt die Erkrankungshäufigkeit an Euterentzündungen. Die Gründe für diese Beziehung sind in einer altersbedingten Erschlaffung des Zitzen-schließmuskels und zunehmender Dauer der Kontaktmöglichkeiten mit euterpathogenen Keimen zu suchen. Diese Beziehung trifft allerdings nur für chronische Mastitiden zu. Bei den akuten Mastitiden konnte keine Abhängigkeit vom zunehmenden Lebensalter gefunden werden, vielmehr traten vermehrt bei jüngeren Kühen in der höchsten Leistung akute Erkrankungen auf (SCHMALSTIEG, 1960; GLÄTTLI, 1961; TEUTE, 1961; WALSER und Mitarbeiter, 1972; STÜNZI, 1973; ROTERS, 1979).

GÖTZE (1951) bezeichnete die Euterentzündung des Rindes als "Leistungskrankheit" und stellte dadurch den Bezug der Mastitisanfälligkeit zur hohen Milchleistung her. Der Meinung GÖTZES (1951) schließen sich eine Reihe anderer Autoren an. Besonders für Colimastitiden sind gute Milchkühe in der Zeit der höchsten Laktation anfällig (BAIER und Mitarbeiter, 1954; HEIDRICH und KELCH, 1956; NEUNDORF, 1960; TEUTE, 1961; SCHMID-LINDNER, 1967; ROTERS, 1979). Die Ergebnisse von WALSER und Mitarbeitern (1972) erlauben jedoch nicht den Schluß, daß Hochleistungstiere allgemein

häufiger an akuten Mastitiden erkranken als Tiere mit geringer Leistung. Die Milchleistung als prädisponierendes Moment ist vielmehr ausschließlich im Zusammenhang mit dem Laktationsstadium zu sehen, da im Frühpuerperium und im ersten Laktationsdrittel, also zur Zeit der höchsten Milchleistung, vermehrt Euterentzündungen angetroffen werden.

Gerade im Frühpuerperium besteht wegen der allgemein verminderten Resistenzsituation gegenüber Infektionskrankheiten eine hohe Gefährdung der Milchdrüse. Bei bestehenden Puerperalstörungen können vom infizierten Uterus Keime entweder auf haematogenem Wege oder durch abtropfendes Lochialsekret auf galactogenem Weg in die Milchdrüse gelangen (AEHNELT und KRAUSE, 1955; KALICH, 1958; GLÄTTLI, 1961; HEIDRICH und RENK, 1963; REISER, 1967; SCHMID-LINDNER, 1967; RIEDERER, 1968; WALSER und Mitarbeiter, 1972; BRAMLEY, 1975; OSINGA und Mitarbeiter, 1976; ROTERS, 1979; MÜLLER und BERCHTOLD, 1979).

Im Gegensatz zu den häufigsten Euterentzündungen tritt die durch *Corynebacterium pyogenes* verursachte Euterentzündung vorwiegend bei trockenstehenden Kühen und bei noch nicht laktierenden Färsen auf (HEIDRICH und RENK, 1963).

Nach HEIDRICH und RENK (1963) können allgemein ungünstige klimatische Verhältnisse als fördernd für das Auftreten akuter Mastitiden gelten. Die meisten Untersucher stellten eine gehäufte Anfälligkeit in den Sommermonaten fest, in einer Jahreszeit mit großen Temperaturschwankungen, wechselnden Haltungsbedingungen und häufigem Futterwechsel (KALICH, 1958; ULLNER, 1959; TEUTE, 1961; SCHMID-LINDNER, 1967; WALSER und Mitarbeiter, 1972; LEUENBERGER und Mitarbeiter, 1977; MÜLLER und BERCHTOLD, 1979). Dagegen konnten AEHNELT und KRAUSE (1955), NEUNDORF (1960) und RIEDERER (1968)

vermehrt akute Euterentzündungen in den Herbst-, Winter- und Frühjahrsmonaten beobachten.

Zusammenhänge zwischen Fütterungsfehlern und akuten Mastitiden sind durch viele Hinweise in der Literatur bestätigt. Plötzliche Futterumstellungen, zu hohe Kraftfuttergaben, einseitige, intensive Fütterung von Rübenblättern, Schlempe, Treber, verdorbener Silage, Kleearten und feuchtem, angeschimmeltem Heu können zu intestinalen Störungen in Form von Durchfällen führen. Über eine Störung der normalen Darmflora (*E.coli*) erhöht sich somit die Gefahr der Entstehung akuter Mastitiden (AEHNELT und KRAUSE, 1955; HEIDRICH und KELCH, 1965; NEUNDORF, 1960; RENK, 1962; KÄSTLI, 1963; LAUERMANN; 1964; SCHMID-LINDNER, 1967; SCHEEL, 1968; KOHZ, 1971; WALSER und Mitarbeiter, 1972).

Als weitere prädisponierende Faktoren, die beim Zustandekommen von Mastitiden eine Rolle spielen, sind unhygienische Stallverhältnisse und Fehler in der Haltung und Pflege der Tiere anzusehen. So bestimmen bauliche Gegebenheiten des Stalles, Art und Dichte der Aufstallung und die Bodenstreu die hygienischen Verhältnisse. Durch zu kurze Standflächen und zu enge Aufstallung können Zitzentraumen hervorgeufen werden. Nasse Wände und Decken, Zugluft, harte und unebene, schlecht isolierte Fußböden und schlechte Einstreu wirken begünstigend für die Entstehung akuter Mastitiden (GÖTZE, 1951; BAIER und Mitarbeiter, 1954; KALICH, 1958; ULLNER, 1959; NEUNDORF, 1960; GLÄTTLI, 1961; HEIDRICH und RENK, 1963; ROTERS, 1979). WALSER und Mitarbeiter (1972) konnten entgegen ihren Erwartungen keine Häufung von akuten Euterentzündungen bei schlechten Haltungsbedingungen oder bei einstreuloser Aufstallung finden.

GLÄTTLI (1961) sieht in schlecht gehandhabten oder falsch eingestellten Melkmaschinen eine Hauptursache für das Auftreten von Eutererkrankungen. Die am weitesten verbreit-

teten Fehler in der Handhabung der Melkmaschinen sind nach Ansicht von PARAU (1963; zit. nach WALSER (1966)) ungenügendes Anrücken, zu große Pausen zwischen Anrücken und Ansetzen der Melkbecher, grobes Abnehmen der Zitzenbecher, Blindmelken, unvollständiges Ausmelken und allgemeine Unsauberkeit beim Melken.

Nach bisherigen Untersuchungen darf als gesichert gelten, daß bestimmte Kuhfamilien eine erhöhte Mastitisanfälligkeit aufweisen, ohne daß eine Koppelung zwischen hoher Milchleistung und besonderer Mastitisanfälligkeit vorliegt (MERCK, 1976). GÖTZE (1951), NEUNDORF (1960), HEIDRICH und RENK (1963) und eine Reihe anderer Autoren stimmen darüber ein, daß mit der Vererbung einer Mastitisanfälligkeit zu rechnen ist.

2.4. THERAPIE:

Die Therapie der akuten Mastitis hat das Ziel, sowohl das akut bis perakut entzündete Euterviertel als auch den Gesamtorganismus zu heilen. Sie wird weitgehend vom jeweilig gegebenen klinischen Verlauf bestimmt und unterliegt folgenden Einflüssen: Der Art und Pathogenität bzw. Toxizität des Erregers, der Abwehrlage des Gesamtorganismus und des Euterviertels sowie dem Ausmaß der pathologischen Veränderungen zu Beginn der Behandlung. Die verschiedenen Einflüsse auf den Ablauf des Entzündungsgeschehens machen es unmöglich, eine allgemein gültige, optimale Therapie zur Behandlung akuter Mastitiden zu empfehlen (MERCK, 1976). Aus der Fülle der therapeutischen Maßnahmen, die zur Behandlung akuter Mastitiden vorgeschlagen werden, läßt sich eine grobe Übersicht erstellen:

- 1) Verabreichung hoher Dosen von Sulfonamiden und/oder Antibiotika
- 2) Entleerung des Viertels

- 3) Antiphlogistische Therapie
- 4) Zusätzliche symptomatische Therapie des erkrankten Tieres
- 5) Selten gewählte Therapiemaßnahmen

2.4.1. Verabreichung hoher Dosen von Sulfonamiden und/oder Antibiotika:

Nach Beginn der intrazisternalen Behandlung mit chemotherapeutisch wirksamen Akridin-Farbstoffen und der daran anschließenden lokalen und parenteralen Therapie mit Sulfonamiden (1933), war es zunächst das klassische Penicillin (1944), das Eingang in die Mastitistherapie fand. Bis zum heutigen Tage sind eine Fülle von verschiedenen antibakteriell wirksamen Medikamenten auf dem Arzneimittelmarkt erschienen, die zur Therapie akuter Mastitiden geeignet scheinen. Es sollen im folgenden nur einige wichtige Behandlungsmöglichkeiten aufgezeigt werden, da eine annähernd vollständige Auflistung aller Therapiemaßnahmen den Rahmen dieser Arbeit sprengen würde.

Nach ZIV (1980 a) ist der Schlüssel zu einer erfolgreichen Behandlung einer akuten Mastitis mit Antibiotika ein frühzeitiger Behandlungsbeginn und die kombinierte systemische und intramammäre Therapie mit Medikamenten, die die niedrigste minimale Hemmkonzentration gegen die am meisten vertretenen Erreger entwickeln und die die beste Durchdringung und Verteilungsrate im Euter haben.

Es ist unbestritten, daß die Behandlung so frühzeitig wie möglich erfolgen sollte. Unterschiedliche Auffassungen bestehen jedoch über die kombinierte systemische und intramammäre Therapie, insbesondere über den Zeitpunkt für die lokale Behandlung.

SCHIPPER (1967) verzichtete bei schweren, toxischen Mastitiden auf eine antibiotische Versorgung des betroffenen Viertels, ließ aber stündlich ausmelken. WEHNER (1966) nahm ebenfalls am ersten Behandlungstag von der lokalen Behandlung Abstand. Beide Autoren stimmen der Meinung von HEIDRICH und RENK (1963) zu, die Therapie mit einer systemischen Behandlung zu beginnen, da im hochakuten Stadium eine wirksame Verteilung des Medikamentes im Euter ohnehin nicht gewährleistet ist. Die intramammäre Medikation erfolgte erst, nachdem die akute Schwellung durch häufiges Ausmelken und physikalische Maßnahmen abgeklungen war.

Nach GLOOR (1966) sollte die intrazisternale Behandlung auf keinen Fall vernachlässigt werden, denn dadurch werden die Erreger in der Milch geschädigt und am Weitergreifen der Infektion auf bisher gesunde Alveolen verhindert. Er empfiehlt daher den doppelten Angriff, vom Blut und der Alveolarseite her, mit Sulfonamiden intravenös und Breitbandantibiotika intramammär. Eine systemische Verabreichung von Wirkstoffen ist deshalb angezeigt, weil wegen der starken Schädigung und damit erhöhten Durchlässigkeit der sog. Blut-Euterschranke das entzündete Gewebe zu erreichen ist, weil wegen der starken Schwellung des entzündeten Viertels das Milchgangsystem teilweise oder vollständig verlegt sein kann und somit intrazisternal verabreichte Wirkstoffe sich nur unvollständig verteilen können und weil dadurch gewährleistet wird, daß bereits im Organismus gestreute Erreger eliminiert werden können. Da aber auch in entzündeten Bereichen die Blutzirkulation gestört oder sogar unterbrochen sein kann, erscheint eine zusätzliche intrazisternale Applikation zweckmäßig.

Als optimales Behandlungsverfahren bei akuter Mastitis sahen HENSCHELCHEN und WALSER (1983) die sofort einsetzende allgemeine und intramammäre antibakterielle Versorgung bei

gleichzeitig vorgenommenem häufigen Ausmelken über 12 Stunden und danach anschließender intramammärer Nachbehandlung. Die Autoren konnten in ihren Versuchen zeigen, daß eine intramammäre Behandlung auch dann sinnvoll ist, wenn gleichzeitig häufiges Ausmelken empfohlen wird. Unter Zugrundelegung der minimalen Hemmkonzentration verblieben die geprüften Penicillinkonzentrationen über mindestens 24 Stunden, die geprüften Oxytetracyclinkonzentrationen über mindestens 12 Stunden im therapeutischen Bereich. Ein möglicherweise erhöhtes Toxämierisiko durch massive Chemotherapie schätzen HENSCHLICHEN und WALSER (1983) nicht so hoch ein wie die Gefahr irreparabler Schäden des Eutergewebes bei verspätet einsetzender intrazisternaler Antibiotikatherapie. SCHLUEP und HEIM (1980) untersuchten die Milchausscheidungskinetik von Cefacetril und Penicillin G nach Applikation zu verschiedenen Zeitpunkten in der Zwischenmelkzeit. Die Verfasser konnten zeigen, daß weder der Zeitpunkt noch frequentes Ausmelken nach Behandlung auf die Milchspiegel und die Ausscheidungs-dauer der Antibiotika einen signifikanten Einfluß aus-übt.

Die Trägersubstanzen für intramammäre Behandlungen sollten nach Meinung BECKS (1969) wässrige und ölige Präparationen darstellen, da sie eine gleichmäßigere Verteilung im Drüsengewebe gewährleisten als Salben. BERCHTOLD und GRUNERT (1977) gaben der wässrigen Verabreichungsform wegen des besseren Durchdringungsvermögens den Vorzug gegenüber der öligen Präparation, der Salbe oder der Sprayform. Nach JENNY (1973) sollte das Volumen wässriger Lösungen nicht zu klein sein, um eine gute Verteilung und eine genügende Verweildauer zu gewährleisten (30-50 ml). Für ölige Präparate scheinen viel kleinere Volumina zu genügen (3-5 ml). Ölige Träger gewähren eher eine bessere Verteilung in den Milch-

gängen, wässrige im Parenchym. Für die systemische Therapie sollte nach MÜLLER und BERCHTOLD (1979) eine Behandlung gewählt werden, die sowohl das Erregerspektrum auf der grampositiven, wie auf der gramnegativen Seite abdeckt. Nachdem die Effektivität der klassischen Penicillin-Streptomycin-Kombination infolge der ansteigenden Erregerresistenz an Bedeutung verloren hat, treten heute vermehrt die Breit-spektrumantibiotika und/oder Kombinationstherapien in den Vordergrund.

HEIDRICH und RENK (1963) empfahlen für die systemische Verabreichung, wenn möglich durch intravenöse Injektion, Arzneimittel in genügend hoher Dosierung (Tetracycline 2-3 g, Chloramphenicol 3-5 g, Colistin 5-10 Mill. I.E., Sulfonamide 0,1 g/kg KGW) anzuwenden.

LOTAN (1970) berichtet über positive Erfahrungen durch den Einsatz von Oxytetracyclin (0,5 g i.mamm., 4 g i.m.). Wegen des günstigen Ergebnisses im klinischen Heilungsverlauf erscheinen AEHNELT und KRAUSE (1955) Tetracycline besonders geeignet. Positive Ergebnisse in der Therapie konnten auch FIEBINGER und SPIELBERGER (1963), HEIDRICH (1965), SCHIPPNER (1967), RADOSTITS (1970), ANDERSON und Mitarbeiter (1982) und MOORE (1984) bei einer Dosierung von 10-20 mg/kg KGW Oxytetracyclin erzielen.

Gut bewährt haben sich nach Ansicht GLÄTTLIS (1961) und SCHEELS (1968) zur Therapie akuter Mastitiden die Sulfonamide. Auch MÜLLER und BERCHTOLD (1979) setzten intravenös Sulfonamide ein, die lokale Behandlung führten sie mit Procain-Penicillin (4 Mio I.E.) und Neomycin (2g) durch. Die parenterale Applikation von Sulfonamiden und die intrazisternale Verabreichung eines Antibiotikums empfehlen SCHIPPER (1967), WEIDMANN (1973), LEUENBERGER und Mitarbeiter (1978), ANDERSON und Mitarbeiter (1982) und HEMAUER (1982). Die Intramammäre Behandlung wurde mit so

verschiedenen antibiotischen Stoffen wie Chloramphenicol in ölliger Suspension, Tetracyclinen und Penicillin-Streptomycin-Kombinationen durchgeführt. Der parenteralen Anwendung von Chloramphenicol geben RADOSTITS (1970), KAISER (1975) und OBERMEYER (1981) den Vorzug, kombiniert mit intramammären Applikationen von Chloramphenicol und Neomycin oder Ampicillin und Cloxacillin. WEHNER (1966) sah besonders bei verschleppten Fällen akuter Mastitiden in Neomycin das geeignete Medikament. In Kombination mit Penicillin decken diese Antibiotika nach Ansicht von BERCHTOLD und GRUNERT (1977) die zu erwartenden Erreger optimal ab.

ZIV (1980) schlägt zur Behandlung akuter Euterentzündungen neben Chloramphenicol, Sulfonamiden und Sulfonamid-Trimethoprim hohe Dosen von Polymyxin B und Gentamycin vor.

Nach Ansicht MERCERS und TESKES (1977) ist durch Anwendung von Gentamycin (100 mg i.mamm. zweimal pro Tag und 4,4 mg/kg KGW i.m.ebenfalls zweimal pro Tag über den Zeitraum von 3 Tagen) mit hohen Heilungsaussichten zu rechnen. BRUNNER (1969) empfiehlt bei Staphylokokken- und Streptokokkenmastitiden das die Blut-Euterschranke leicht passierende Mamycin^R (Benzyl-Penicillin-diäthyl-amino-äthylesterhydrojodid) in einer Dosierung von 15 Mio E.. BALLA (1980) konnte von 25 akuten Mastitisfällen durch die zusätzliche intramammäre Anwendung von Neofram^R-Euterinjektoren 23 Fälle zur klinischen Ausheilung bringen. Die guten klinischen Heilerfolge lassen sich aufgrund eines Hinweises von NOUWS und ZIV (1979) damit erklären, daß das Benzylpenicillin des Mamycins^R zu einer Erhöhung des Aminoglycosid-Spiegels im Euter führte.

Nach Ansicht WEIGTS und AHLERS (1978), SCHIFFELIS und Mitarbeiter (1984) und WEIGTS (1984) sollten bei Staphylo-

kokken halbsynthetische Penicilline (Oxacillin, Cloxacillin), Makrolidantibiotika (Neomycin, Kanamycin) und Tetracycline zur Anwendung kommen. Bei den Streptokokken kann nach wie vor Penicillin als Mittel der Wahl angesehen werden. Bei den coliformen Keimen hat der Einsatz von Colistin (Polymyxin B), Gentamycin und Neomycin die größten Aussichten auf Erfolg.

Als "Faustzahlen" für die Intramammäre Applikation pro Euterviertel und Tag schlägt WEIGT (1984) folgende Dosierungen vor: Penicillin 1-3 Mill. I.E., Colistin 1-3 Mill. I.E., Chloramphenicol 1-3 g, Polymyxin B 500 000 I.E., alle anderen Antibiotika 500 mg.

Bei Kombinationsbehandlung mit diesen Antibiotika lassen sich allerdings nur dann gute Erfolge erzielen, wenn jede Komponente in einer so hohen Dosis vorliegt, daß sie allein den für sie in Frage kommenden Erreger vernichten kann. Nach Abklingen der akuten Entzündungserscheinungen am Euter, sollte die lokale antibiotische Therapie noch 1-2 Tage aufrechterhalten werden, um zu vermeiden, daß eventuell noch vereinzelt vorhandene Keime ein erneutes "Aufflackern" des Entzündungsprozesses ermöglichen (MERCK, 1976). Ein Wechsel in der Behandlung ist nach AEHNELT und KRAUSE (1955) dann erforderlich, sobald nach ausreichend hoher Dosierung der Antibiotika etwa 24 Stunden nach Behandlungsbeginn noch keine wesentliche Besserung im Allgemeinzustand und/oder im Befund des erkrankten Organs eingetreten ist. Neben der Frühbehandlung ist der sofortige Wechsel des Arzneimittels bei negativem Behandlungserfolg sehr wesentlich.

2.4.2. Entleerung des Viertels:

Diese Maßnahme dient der Entfernung möglichst vieler

Keime, Entzündungsprodukte und Toxine aus dem Euter, um dadurch den intramammär applizierten Medikamenten überhaupt erst den Weg in das Gangsystem zu ermöglichen. Nach GLOOR (1966) kann eine sinnvolle Mastitistherapie ohne das häufige Ausmelken des erkrankten Viertels und deren sanfte, aber nachdrückliche Massage nicht auskommen. Einige Autoren empfehlen deshalb zur Überwindung der Stase und Erzielung des so wichtigen "let down"-Effektes, die initiale Gabe von 20-30 I.E. Oxytocin (SCHIPPER, 1967; SCHEEL, 1968; RADOSTITS, 1970; KOHZ, 1971; MERCER und TESKE, 1977; LEUENBERGER und Mitarbeiter, 1978; MÜLLER und BERCHTOLD, 1979; WEIGT und AHLERS, 1982; ANDERSON und Mitarbeiter, 1982; u.a.). Bei oxytocinrefraktären Fällen kann durch intravenöse Gabe von Calcium die gewünschte Entleerung erreicht werden (GLÄTTL, 1961). Nach Ansicht von HEIDRICH und RENK (1963) und GLOOR (1966) sind diese Maßnahmen jedoch wenig erfolgversprechend, da geschädigte Myoepithelien nur eine unbefriedigende Kontraktilität aufweisen.

In ähnlicher Richtung, nämlich der Auflösung von Entzündungsprodukten und Detritusmassen, zielen Versuche, durch intrazisternal verabreichte, proteolytische Enzyme (HEIDRICH und RENK, 1963; SCHIPPER, 1967; REISER, 1967) eine bessere Entleerung des Viertels zu erreichen. Der praktische Erfolg dieser Enzyme ist umstritten (JENNY, 1973), da sie wegen der großen Verdünnung und ungünstiger pH-Verhältnisse kaum zur Wirkung kommen können.

Die Entfernung des krankhaften Sekretes soll durch die günstige Wirkung des intrazisternal applizierten Sekretolytikums Bisolvon^R ebenfalls erleichtert werden (GIRNDT, 1970).

Der "pathogenetischen Therapie" der Novocainblockade

liegt die Vorstellung zugrunde, daß durch eine Blockade der Euternerven die trophische Funktion des geschädigten Nervensystems wiederhergestellt wird. Durch Nachlassen der Schmerzempfindlichkeit soll eine Lösung der Muskelspasmen, mitunter sogar ein spontaner Milchfluß erreicht werden (NEUNDORF, 1960; NEUNDORF und BRABANT, 1963).

Nach erfolgter antibiotischer Therapie kann das massenhafte Absterben der Mastitiserreger und der damit verbundenen möglichen Toxinfreisetzung (Herxthelmereffekt), eine akute Verschlechterung des Allgemeinzustandes auslösen. Deshalb schlägt WEIGT (1974) 4, 10 und 12 Stunden nach Therapiebeginn gründliches Ausmelken vor, um die abgetöteten Erreger und deren Toxine zu eliminieren.

2.4.3. Antiphlogistische Therapie:

In der Frühzeit der Mastitistherapie kamen in erster Linie Anstrichbehandlungen mit Lehm, Essig und Mehl sowie Kaltwasserberieselungen zur Anwendung. Diese Maßnahmen sollten eine Linderung der akuten Entzündung herbeiführen.

Auch in den letzten Jahren haben sich verschiedene Autoren mit diesen Problemen beschäftigt und hielten physikalische Behandlungsmethoden in Form von Breiumschlägen, heißen Umschlägen mit Bolus alba bzw. Glycerin, feuchtem Lehm und Kaltwasserberieselungen für geeignet, die antibiotische Therapie zu unterstützen (ULLNER, 1959; NEUNDORF, 1960; HEIDRICH und RENK, 1963; HEIDRICH, 1965; SCHEEL, 1968; LEUENBERGER und Mitarbeiter, 1977).

Die oft empfohlene Kaltwasserberieselung des Euters bei einer akuten Mastitis, also einem infektiös bedingtem Oedem, wird von WEIGT (1974) jedoch als kontraindiziert angesehen.

Als günstig wird das Auftragen von antihistamin- und kortikoidhaltigen Salben oder Linimenten beurteilt, obwohl sich solche zusätzlichen Maßnahmen häufig einer objektiven Beurteilung entziehen. Warmwasserduschen und hyperämisierende Salben sind nach Ansicht WEIGTS (1984) bei hoch akuten Mastitiden, d.h., bei an sich schon hyperämischer Milchdrüse, sicher von nur geringem Wert; sie finden eine bessere Indikation bei subakuten und chronischen Mastitiden.

Bei parenteraler Applikation von Kortikosteroiden mit Ihrem antiphlogistischen, antiallergischen und antitoxischen Eigenschaften konnte eine günstige Wirkung sowohl auf das örtliche als auch auf das allgemeine Krankheitsgeschehen beobachtet werden (HEIDRICH und RENK, 1963; HEIDRICH, 1965; SCHIPPER, 1967; SAID, 1973). Nach Ansicht MERCERS und TESKES (1977) ist die Anwendung von Dexamethason (44 mg/100 kg KGW i.m. oder i.v.) nur bei coliformen Mastitiden indiziert. Bei Streptokokken oder Staphylokokken sind Corticosteroide kontraindiziert. RADOSTITS (1970) begründet die parenterale und/oder intramammäre Anwendung der Corticosteroide durch den abschwellenden und den Endotoxinschock entgegenwirkenden Effekt. Demgegenüber steht die Meinung anderer Autoren, die vor der intramammären Applikation warnen, denn durch die gefäßabdichtende Wirkung der Kortisone wird zugleich auch die Leukozytenemigration gehemmt. Letztere ist aber für die endgültige Kupierung der Infektion von ausschlaggebender Bedeutung (JENNY, 1973; WEIGT, 1974). Die intramammäre Anwendung von Nebennierenrindenhormonen führte nach Beobachtungen von HEIDRICH und RENK (1963) zu einer wesentlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

Da unter dem Einfluß parenteral angewandeter Corticoide die Antikörperbildung reduziert wird, muß gewährleistet sein, daß während der Glucocorticoidwirkung, ein antibiotischer Schutz gegeben ist (MERCK, 1976).

GRUNERT und WEIGT (1964) setzten in der Therapie akuter, durch Klebsiellen verursachter Mastitiden neben einem Antibiotikum und einem Chemotherapeutikum auch ACTH ein (100 I.E. i.m.), wodurch die Freßlust der Tiere positiv beeinflußt wurde. Ähnliche Wirkungen konnten auch HEIDRICH und RENK (1963) bei der Verwendung von ACTH beobachten.

Schwellung, Härte und Schmerzempfindlichkeit bilden sich nach Untersuchungen von OSSKO und WALSER (1979) durch den Einsatz von Dexamethason^R zur Basistherapie schneller zurück. Eine gleichfalls positive Beeinflussung hinsichtlich des therapeutischen Erfolges einer antibiotischen Behandlung konnten HEIDRICH und ROTERS (1979) durch eine Zusatzbehandlung mit Tomanol^R (Kombinationspräparat von Isopyrin^R und Phebutin^R) erzielen. Wegen des antiphlogistischen, analgetischen und antipyretischen Effektes dieses Präparates wird Tomanol^R in den Arbeiten von WEIDMANN (1973) und OBERMEYER (1981) als Zusatztherapeutikum akuter Mastitiden empfohlen.

Auf der Basis von Beobachtungen von SCHIPPER (1967), daß perakute E. coli-Mastitiden eine allergische Manifestation auf das freigesetzte Endotoxin darstellen, was durch den frühen Anstieg der Milchkhistamine unterstrichen wird, können durch den frühen Einsatz von Antihistaminika bessere Behandlungsergebnisse erzielt werden. HEIDRICH und RENK (1963), SCHIPPER (1967) und SCHEEL (1968) sahen in der parenteralen Anwendung von Antihistaminika eine Verbesserung des Therapieerfolges.

Einreibungen reiner oder antibiotikahaltiger DMSO (Dimethylsulfoxid)-Formulierungen scheinen wegen des ausgezeichneten Penetrationsvermögens durch die intakte Haut und wegen des guten analgetischen, neuroplegischen, vasodilatatorischen und mäßig antiphlogistischen Effektes, das Entzün-

zungsgeschehen akuter Mastitiden günstig zu beeinflussen (MERCK, 1976). In einer Untersuchung von WINTER (1974) konnte durch die Anwendung von DMSO-Flumetason auf keine beschleunigte Heilungsbereitschaft geschlossen werden. JENNY (1973) warnt vor dem Einsatz von DMSO, da nicht nur der Durchtritt von Antibiotika ermöglicht wird, sondern auch die Penetration von Keimen und Toxinen.

2.4.4. Zusätzliche symptomatische Therapie des erkrankten Tieres:

Wie bei jeder anderen infektiösen bzw. schweren Erkrankung des Rindes findet die Anwendung des Flüssigkeits- und Elektrolytersatzes bei Tieren mit Diarrhoe oder bei nicht mehr Wasser aufnehmenden Tieren Anwendung. In vielen Fällen sind kreislaufstützende Maßnahmen erforderlich (HEIDRICH und RENK, 1963; WALSER und Mitarbeiter, 1972). Nach ULLNER (1959) kann ein ausgiebiger Aderlaß bei hochakuten Mastitiden neben der angegebenen Therapie erfolgreich sein. Der Wert der Verabreichung von Traubenzucker und Methionin als sogenannte "Leberschutztherapie" wird in letzter Zeit immer mehr in Frage gestellt.

2.4.5. Selten gewählte Therapiemaßnahmen:

KOHZ (1971) sieht die Collimastitis als direkte Folge einer Magen-Darmstörung, hervorgerufen durch fehlerhafte Fütterung, wodurch eine Colitoxikose entsteht. Unerläßlich sind nach seiner Meinung im Falle einer akuten Mastitis 48-stündiges Hungernlassen und Therapiemaßnahmen, die gegen die Toxine gerichtet sind (Oxytocin, Echinacin, Rhodan-Wasserstoffe). Parenteral angewendete Antibiotika

verfehlen ihre Wirkung, weil sie sich gegen eine Coli-septikämie, aber nicht gegen eine Toxämie richten. Nach Abklingen des akuten Stadiums versorgte KOHZ die entzündeten Viertel mit einem Streptomycin-Penicillin-Präparat.

Vitamin A gilt als Epithelschutzvitamin und besitzt einen maßgeblichen Anteil am Gewebeaufbau. Nach KAUKER (1955) kommt es nach höheren und längeren Penicillingaben zum Absinken des Vitamin A-Spiegels, die Schleimhautschäden im Euter bedingen und so die Eintrittspforte für saprophytische Blastomyceten bilden. GLOOR (1966) mißt der Kombination von Vitamin A mit antibiotischen Stoffen in der Mastitistherapie eine nicht unerhebliche Rolle bei.

MÜLLER und BERCHTOLD (1981) verwendeten zur Behandlung akuter Mastitiden 4 Mio I.E. Penicillin und 2 g Neomycin. Als Vehikel für die intrazisternal verabreichten Antibiotika dienten 1000 ml einer 5%igen Glucoselösung. Durch Erhöhung des Volumens von 50 auf 1000 ml und den Zusatz von 5%iger Glucose konnte der Anteil der Fälle, die innerhalb von 4 Wochen vollständig ausheilten, von 44 % auf 78 % erhöht werden. Diese Ergebnisse lassen erkennen, daß die Möglichkeiten zur Intensivierung der körpereigenen Abwehrmechanismen vermehrt berücksichtigt werden sollten.

So ist die Therapie der Mastitis mit Antibiotika eine die körpereigene Abwehr unterstützende Maßnahme. RÜSSE (1979) weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß Ergebnisse über Paramunität, Paramunisierung und Paramunitätsinducer auch Eingang in die Mastitistherapie finden sollten.

Nach Ansicht WEIGTS (1974, 1984) sollte die unspezifische Reiztherapie nicht außer acht gelassen werden.

Nach mindestens dreimaliger Verabreichung von jeweils 20 ml (i.m.) Echinacea Miniplex zeichneten sich gewisse Tendenzen zu einer besseren Heilung ab.

OTTO (1982) behandelte 200 an akuter parenchymatöser Mastitis erkrankte Kühe mit homöopathischen Mitteln. Zum Einsatz kamen Aconitum D₄, Belladonna D₄, Apis D₄, Echinacea D₅, Lachesis D₈, Pyrogenium D₁₅, Colibacillinum D₃ und Phytolacca D₃. 87 % der erkrankten Kühe wurden mit diesen Mitteln vollständig geheilt.

MAYR (1984) empfiehlt zur Ergänzung einer antibiotischen Therapie die intramammäre Anwendung von Gammaglobulinen.

Zur Therapie von Hefemastitiden empfehlen WEIGT und AHLERS (1982) Nystatin (3 g Moronalsalbe^R, dreimalige Applikation im Abstand von 24 Stunden) oder Clotrimazol (100 -200 mg Canesten^R, zwei-bis viermalige Applikation). Bei Verdacht auf gleichzeitige Infektion mit E. coli konnten gute Ergebnisse durch die Anwendung von 1-3 Mio I.E. Colistin je Applikation und Euterviertel, erreicht werden.

VOLLMANN (1968) verweist auf die zunehmende Bedeutung der akuten Mastitiden mit Hefebeteiligung und behandelt deshalb bis zum Vorliegen einer mikrobiologischen Untersuchung des pathologischen Eutersekretes mit dem Präparat Prevethenat-compositum^R, einem Kombinationspräparat mit antibakterieller und fungistatischer Wirkung.

Durch Infektionsversuche konnte DU PREEZ (1981) nachweisen, daß Anaerobier in der Lage sind, klinische Mastitiden zu erzeugen. Die Therapie gelang mit 4x 200 mg Lincomycinhydrochlorid, 200 mg Neomycin und 5 mg Methylprednisolon jeweils im Abstand von 12 Stunden.

Schließlich sei noch eine recht eindrucksvolle Methode von DIERNHOFER (1954) aufgeführt, der bei enzootisch auftretenden Coli-Mastitiden, die als unheilbar zur Schlachtung der Tiere führten, versuchsweise eine Euterampulation vornahm und damit eine Heilung erreichte.

2.5. ERSTELLUNG EINES RESISTENZTESTES ZUR GEZIELTEN THERAPIE:

Im Interesse eines gezielten Vorgehens erscheint die Milchprobenentnahme, die Einleitung einer mikrobiologisch-zytologischen Untersuchung des pathologischen Eutersekretes und die Erstellung eines Antibigramms unerlässlich. Nur auf diese Weise ist es möglich, in vielen Fällen am 2. Behandlungstag Informationen darüber zu bekommen, welche Arzneimittel aller Wahrscheinlichkeit nach in der Lage sein werden, den Erreger therapeutisch befriedigend zu beeinflussen. Eine zeitgemäße Therapie sollte eine gezielte Verwendung von Chemotherapeutika beinhalten, und aus diesem Grunde auf die Erregerermittlung und Erstellung eines Antibigramms nicht verzichtet werden (VOLLMANN, 1968; RADOSTITS, 1970; GEDEK, 1975; TERPLAN und GEDEK, 1976; MC DONALD und Mitarbeiter, 1977; MÜLLER und BERCHTOLD, 1979; ANDERSON und Mitarbeiter, 1982). Bei Anwendung dieses Vorgehens über einen längeren Zeitraum hinweg kann sich der Tierarzt einen Überblick darüber verschaffen, welche Resistenzsituation in seinem Klientel vorliegt.

2.6. VERLAUF UND PROGNOSE:

Der Verlauf akuter Mastitiden ist sehr unterschiedlich. Das erkrankte Viertel kann ohne therapeutisches Eingreifen unter Verschwinden der klinischen Zeichen in wenigen

Tagen qualitativ und quantitativ zur normalen Sekretion zurückkehren oder es bleibt vergrößert und hart mit nur noch geringer oder völlig aufgehobener Sekretion. In einigen Fällen kommt es zu deutlichen Allgemeinerscheinungen, die zuweilen zum Tode führen oder die rasche Verwertung notwendig machen (HEIDRICH, 1959). Diese unterschiedlichen Verlaufsformen werden einerseits auf die Virulenz des Erregers, andererseits auf die örtliche Gewebsresistenz des Euters zurückgeführt (HEIDRICH und RENK, 1963). Der Heilungsverlauf ist nach den Ergebnissen von WALSER und Mitarbeitern (1972), ebenso wie das klinische Bild, unabhängig von der auslösenden Erregerart. Entscheidend für den Verlauf und für die Behandlungsaussichten sind alleine die pathologischen Veränderungen in der Milchdrüse. Die durch *Corynebacterium pyogenes* verursachten akuten Mastitiden sind hier jedoch abzutrennen, da sie allgemein einen ungünstigeren Verlauf aufweisen. Bei Klebsiellenmastitiden ist nach GRUNERT und WEIGT (1964) die Prognose umso vorsichtiger zu stellen, je näher die Erkrankung in die Zeit des Fröhpuerperiums fällt.

WALSER und Mitarbeiter (1972) konnten eindeutig die Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Erkrankungsdauer bei Behandlungsbeginn nachweisen. Verschleppte Fälle mit einer Krankheitsdauer von mehr als 24 Stunden sind ungünstig zu beurteilen. Je frühzeitiger die Behandlung erfolgt, um so besser sind die Aussichten auf Wiederherstellung (HEIDRICH, 1959; REHDER, 1960).

Die therapeutische Prognose der akuten Mastitiden ist trotz der modernen Arzneimittel auch heute noch völlig ungewiß. Scheinbar harmlos aussehende Formen können den Verlust des Viertels oder des Tieres zur Folge haben, andererseits besteht in sehr schwerwiegend erscheinenden Fällen die Möglichkeit einer "Restitutio ad integrum".

2.7. AMPICILLIN:

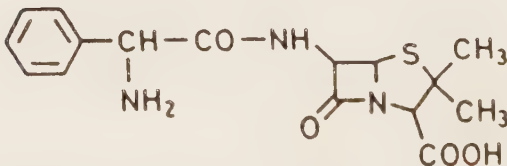
2.7.1. Allgemeines und Chemie:

Ampicillin als halbsynthetisches β -Lactamring-Antibiotikum gehört zu den Breitspektrum-Penicillinen. Ampicillin unterscheidet sich chemisch von Penicillin G nur durch eine Aminogruppe; es ist das D-Isomer des α -Aminobenzylpenicillin (6-D (-)- α -Amino- α -phenyl-acetamido-Penicillansäure).

Das Molekulargewicht beträgt : 349,42

Die Summenformel lautet : $C_{16} H_{19} N_3 O_4 S$

Die Strukturformel lautet :



Die Aminogruppe bewirkt eine Verbreiterung des Spektrums auf gramnegative Erreger.

Die Substanz wurde 1961 (ROBINSON, KNUDSEN) erstmals beschrieben (BARTHMANN, 1974; WALTER und HEILMEYER, 1975).

2.7.2. Wirkungsspektrum:

Ampicillin erfaßt die im Spektrum von Penicillin liegenden Erreger:

Grampositiv: Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, Corynebakterien, Listerien, Erysipelothrix, Bacillus anthracis, Clostridien.

Gramnegativ: Meningokokken, Gonokokken, Pasteurella septica, Bacteroides, Fusobacterium fusiforme, Streptobacillus, Bartonellen und Spirochäten.

Die Aktivität ist um die Hälfte bis ein Viertel geringer als die von Penicillin. Im grampositiven Bereich kann der Unterschied bis zu 75 % ausmachen.

Durch Erweiterung des Wirkungsspektrums entfaltet Ampicillin bei Enterokokken (MHK 1-4 µg/ml) sowie folgenden gramnegativen Keimen Wirkung: Hämophilus-Arten (MHK 1 µg/ml), E. coli, Proteus mirabilis (MHK 2-8 µg/ml) sowie Salmonellen und Shigellen (MHK 1-4 µg/ml). Salmonellen und Shigellen zeigen ein regional recht unterschiedliches Bild mit Zunahme der resistenten Stämme. Die indolpositiven Proteusarten können als unempfindlich angesehen werden (FORTH, 1980; WALTER und HEILMEYER, 1975). Resistent sind Klebsiella, Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa und Proteus vulgaris.

Durch Penicillinasebildner (Staphylokokken, Proteus mirabilis) wird Ampicillin inaktiviert. Gegen proliferierende Keime wirkt Ampicillin mit dem 2-4fachen der MHK bakterizid (BARTH-MANN, 1974).

Das Wirkungsoptimum liegt bei pH 5,5 -6. In diesem Bereich ist die Wirksamkeit von Ampicillin gegenüber E. coli und Enterokokken um den Faktor 10 besser als bei pH 8 (WALTER und HEILMEYER, 1975).

2.7.3. Pharmazeutische Präparation:

Ampicillin ist als freie Säure und als Na-Salz handelsüblich. Es ist in fester Form stabil, als Na-Salz zu über 50 % wasserlöslich. In organischen Lösungsmitteln ist Ampicillin schwer bzw. unlöslich. Die Stabilität wässriger Lösungen hängt ab von pH, Temperatur und Zusätzen. Dextrose und Mannit beschleunigen die Inaktivierung erheblich. Für Injektionszwecke ist Wasser Lösungsmittel der Wahl. Ampicillin ist als freie Säure bei pH 7 und 24 ° C mit 100 mg/ml wasserlöslich, bei pH 4 mit 23 mg/ml. Durch Säure werden bei pH 2 und 37 ° C in 2 Stunden etwa 10 % inaktiviert. Orale Therapie ist daher möglich (BARTHMANN, 1974) .

Die Standardisierung erfolgt auf Gewichtsbasis:

1 mg entspricht 1416 E

1000 E entspricht 0,76 mg

Neben der oralen Applikationsform kann Ampicillin intramuskulär und intravenös verabreicht werden.

Handelsübliche Tabletten enthalten 250, 500 und 1000 mg Ampicillin. Die Lösungen für die parenterale Behandlung liegen zwischen 5 - 20 % (SIMON und STILLE, 1975).

2.7.4. Wirkungsmechanismus:

Alle β -Lactamring-Antibiotika hemmen die Zellwandbiosynthese wachsender, empfindlicher Keime. Aufgrund ihrer strukturellen Ähnlichkeit mit dem D-Ala-D-Ala-Dipeptid, dem Endglied des Pentapeptids im Muraminsäure-Komplex, reagieren die Penicilline mit der Transpeptidase in Form einer

irreversiblen Bindung. Dadurch wird der Einbau von im Zytoplasma synthetisierten Zellwandbausteinen in die wachsende Zellwand blockiert. Die Zellwand klappt und es kommt zur Lysis der Zellen.

Dadurch wird ersichtlich, daß die Wirkung von β -Lactamantibiotika auf die Wachstumsphase, also die Zeitperiode des Aufbaues der Zellwand beschränkt bleibt. Der Wirkungstyp ist bakterizid. Körperzellen bleiben von der Wirkung der Penicilline unbeeinflusst, weil sie im Gegensatz zur Bakterienzelle keine Muramin-Mukopeptide enthalten (WALTER und HEILMEYER, 1975; SIMON und STILLE, 1975; BARTHMANN; 1974).

Nach STILLE und SHAH (1973) findet die intensivste bakterizide Aktivität in vitro zwischen 30 Min. und 2 h statt. Durch eine Erhöhung der Dosis von 6,25 auf 100 $\mu\text{g/ml}$ Ampicillin läßt sich eine nur minimale Wirkungsverstärkung erreichen. Ampicillin als Antibiotikum der Penicillinreihe folgt somit der bekannten Alles- oder Nichts-Wirkung. Durch höhere Dosierung der Penicilline läßt sich lediglich die Pharmakokinetik und Gewebsdifffusion verbessern, jedoch nicht eine stärkere Bakterizidie erzielen.

2.7.5. Resorption, Verteilung, Ausscheidung:

Bei oraler Gabe des Ampicillin werden 30-50 % absorbiert, die maximale Konzentration wird meist nach 2 Stunden erreicht. Dagegen führt die parenterale Applikation (i.m.) innerhalb von 30-60 Minuten zu etwa doppelt so hohen Serumkonzentrationen. Die Serumhalbwertszeit ist im Vergleich zu anderen Penicillinen verlängert und beträgt 60-120 Minuten. Nach oraler Gabe werden innerhalb von 6 Stunden etwa 30 % der Dosis im Harn gefunden, nach i.v. Gabe 70 %. Aktive

Metaboliten treten im Harn nicht auf. Probenecid erhöht die Serumkonzentrationen auf das Doppelte und mehr (BARTH-MANN, 1974).

Nach den vorliegenden Angaben kann bei Ampicillin mit einer für die Penicilline üblichen Gewebstdiffusionsrate von minimal 10-25 %, maximal 40 % der Serumwerte gerechnet werden. Keime mit einer MHK $> 10 \mu\text{g/ml}$ müssen als schwach empfindlich bezeichnet werden. Keine ausreichende therapeutische Wirkung, auch in höchsten Dosen ist bei Keimen mit einer MHK $> 100 \mu\text{g/ml}$ zu erwarten (WALTER und HEILMEYER, 1975). Die Eiweißbindung im Serum beträgt bei 37°C etwa 10 %-30 % (FORTH, 1980; WALTER und HEILMEYER, 1975).

Ein kleiner Teil der Dosis wird über die Galle mit den Faeces ausgeschieden, daher sind Beeinträchtigungen der Darmflora möglich. Ein enterohepatischer Kreislauf ist anzunehmen. Die hauptsächliche Ausscheidung erfolgt über die Niere teils glomerulär, teils tubulär, mit tubulärer Rückresorption. Bei einem Applikationsintervall von 8 Std. ist kein Kumulationseffekt zu beobachten.

2.7.6. Resistenzsituation:

Die Resistenzentwicklung folgt dem "multiple-step-Typ", der für alle Penicilline charakteristisch ist. Zu Penicillin G, V, Phenethicillin, Propicillin und Carbenicillin besteht Parallelresistenz. Resistenz infolge β -Lactamasebildung ist genetisch meist extrachromosomal lokalisiert und transferierbar (BARTHMANN, 1974). Resistente Keime aus der Coli-Gruppe zeigen Parallelresistenz gegenüber Carbenicillin und Cephalosporinen. Unter der Therapie wurden vereinzelt Resistenzsteigerungen beobachtet: bei Staphylokokken echte Resistenzsteigerung vom Penicillin-Toleranztyp,

Resistenzsteigerungen durch Induktion der Penicillinase-Synthese bei potentiellen Penicillinase-Bildnern, oder Selektion von penicillinasebildenden Keimen nach Elimination der empfindlichen Keimarten.

HAVELKA (1974) untersuchte 4420 *Streptococcus agalactiae*-Stämme und 1056 *Staphylococcus aureus*-Stämme, die er aus Milchproben mastitiskranker Kühe isolieren konnte. Von den Streptokokken waren 100 %, von den Staphylokokken 98,5 % ampicillinempfindlich. Nach STOENESCU und Mitarbeiter (1973) erwiesen sich von 128 *E. coli*-Stämmen, die aus Krankheitsherden von Kälbern und Ferkeln isoliert wurden 71,8% als sensibel gegenüber Ampicillin.

MÜLLER und THALLER (1979) untersuchten 1293 Bakterienstämme, die aus Milch erkrankter Euterviertel isoliert wurden. Von 420 *Streptococcus agalactiae*-Stämmen waren 100 %, von 98 Stämmen anderer Streptokokken waren 97% ampicillinempfindlich. Von 584 Staphylokokkenstämmen waren nur 49% und von 191 *E. coli*-Stämmen nur 24% ampicillinempfindlich.

DAVIDSON, BABISH und DUNNY (1982) untersuchten 302 Klebsiellen-, 370 *E. coli*- und 344 *Staphylococcus aureus*-Stämme. Gegenüber Ampicillin waren 80% der Klebsiellen, 30% der *Coli*- und 35% der *Staphylococcus aureus*-Stämme resistent.

Von 131 *E. coli*-Stämmen wies SOGAARD (1982) im Agardiffusionstest gegenüber Ampicillin 22,6 % als resistent nach. SARAN (1980) konnte durch Resistenzuntersuchung von 109 *E. coli*-Stämmen folgende Ergebnisse gewinnen: 95 % der Stämme waren gegenüber Ampicillin empfindlich, dagegen nur 60 % gegenüber Colistin.

Aus einer Untersuchung von WEIGT (1984) an 396 Streptokokkenstämmen aus Milchproben geht hervor, daß nur 1 % der Stämme gegenüber Ampicillin keine Empfindlichkeit zeigten, von 214 Staphylokokken-Stämmen 12 % Ampicillin-resistent waren.

ANDERSON und Mitarbeiter (1982) stellte 60,0 % Ampicillin-empfindliche Keime bei einer Untersuchung von 95 Bakterienstämmen aus Milch akuter Mastitiden fest. Grampositive Keime (n=49) waren in 59,2 % und gramnegative Keime (n = 46) in 60,9 % der Fälle gegenüber Ampicillin empfindlich.

Aus 1981 von SCHIFFERLI und Mitarbeiter (1984) durchgeführten Bestimmungen bei Mastitisserregern zeigten sich bei den Streptokokken (n = 586) nur 0,9 % und bei E. coli (n = 501) 16 % resistente Stämme gegenüber Ampicillin. Dabei lag im Falle der Streptokokken die MHK bei 0,09 µg/ml, im Falle der E. coli-Stämme bei einem MHK-Mittelwert von 2,26 µg/ml.

TIDESTROM (1983) testete 189 E. coli-Erreger akuter Mastitiden und stellte 34 % Ampicillin-empfindliche Keime fest.

SCHNEEMEIER (1985) untersuchte 141 coliforme Stämme, die aus Milch akuter Mastitiden isoliert wurden. Dabei zeigten 25,6 % der Stämme Resistenz gegenüber Ampicillin.

Resistenzuntersuchungen von GEDEK (1984) an 307 Lactose-positiven Enterobacteriaceae aus klinischen und subklinischen Mastitisfällen vom Rind ergaben bei 30,9 % der Stämme resistentes Verhalten gegenüber Ampicillin. Die Resistenzquote von Ampicillin bei den E. coli-Isolaten betrug 21,0 %.

2.7.7. Toxizität:

Die Verträglichkeit von Ampicillin nach oraler und parenteraler Gabe ist gut. Gelegentlich treten gastrointestinale Beschwerden auf, verbunden mit Meteorismus bzw. Diarrhoe.

Wichtigste und häufigste Nebenerscheinungen sind jedoch die Penicillinallergie und Ampicillin-spezifische Hautreaktionen, welche möglicherweise durch die freie Amino-Gruppe bedingt sind.

2.8. COLISTIN:

2.8.1. Allgemeines:

Die Polymyxine, von denen 5 identifiziert sind und mit A bis E bezeichnet werden, sind oberflächenaktive, basische, verzweigte Polypeptide. Sie werden von Bazillen gebildet und wurden 1947 in 3 verschiedenen Laboratorien unabhängig voneinander isoliert (AINSWORTH und Mitarbeiter; STANSLY und Mitarbeiter; BENEDICT und LONGBYKKE) (BARTHMANN, 1974)). Colistin wurde 1950 aus dem Kulturfiltrat eines *Bacillus colistinus*-Stammes, der in Erdproben der japanischen Provinz Fukuchima gefunden wurde, von KOYAMA und Mitarbeitern isoliert.

BROWNLEE und Mitarbeiter entdeckten 1952 Polymyxin E, welches später als identisch mit Colistin befunden wurde. Nach französischer Nomenklatur wird das Antibiotikum auch als Colimycin bezeichnet.

Praktische Bedeutung haben von den Polypeptiden nur Polymyxin B und Colistin erhalten, da sie die geringste Toxizität aufwiesen.

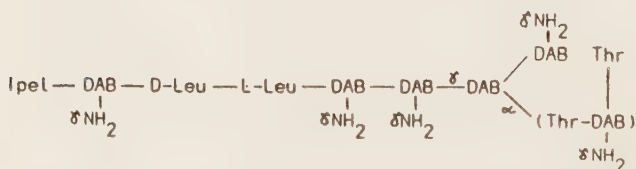
2.8.2. Chemie:

Colistin ist ein basisches Polypeptid. Es bildet mit Mineralsäuren, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, kristallisierte, wasserlösliche Salze. Mit Formaldehyd und Natriumbisulfit gibt Colistin ein gut wasserlösliches Methansulfonat.

Die Summenformel lautet: $C_{45} H_{85} O_{10} N_{13}$

Das Molekulargewicht beträgt: 969

Colistin ist ein cyclisches Pentapeptid, mit einer Pentapeptid-Seitenkette, die mit einer Isopelargonsäure (=6-Methyloctansäure= Ipel) endet. Es enthält die Aminosäuren L- α , γ -Diaminobuttersäure, D- und L-Leucin und L-Threonin.



(BRUNNER und MACHEK, 1962)

Polymyxin B unterscheidet sich von Colistin durch den zusätzlichen Gehalt an Phenylalanin. WILKINSON (zit. nach BRUNNER und MACHEK, 1962) führte den Beweis, daß für Polymyxin E und Colistin keine Unterschiede festgestellt werden können.

Colistin ist ein farbloses, kristallines, hygroscopisches Pulver mit einem leicht bitteren Geschmack.

2.8.3. Wirkungsspektrum:

Das Wirkungsspektrum erstreckt sich vorwiegend auf gramnegative Mikroorganismen. Man spricht dann von Colistinempfindlichen Mikroorganismen, wenn ihre Empfindlichkeit unter 5,0 E/mg liegt (BRUNNER und MACHEK, 1962). Besonders empfindlich sind *Enterobacter aerogenes*, *E. coli*, Klebsiellen, *Pasteurella*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Vibrio*, Salmonellen, Shigellen, Haemophilusarten und Brucellen (nur in vitro). Weitgehend bzw. völlig resistent sind alle *B. potius*-Spezies, Neisserien, sowie alle grampositiven Keime und Mykobakterien (WALTER und HEILMEYER, 1975). Hefen und Pilze sind meistens resistent (BRUNNER und MACHEK, 1962). Einige *Candida albicans*-Populationen zeigen mäßige Empfindlichkeit.

In den letzten 30 Jahren hat sich keine nennenswerte Verminderung der Aktivität von Colistin gegenüber diesen Keimen gezeigt (ZIV, 1980 a).

WRIGHT und WELCH (1960) konnten zeigen, daß Colistinsulfat eine höhere Aktivität gegenüber *Pseudomonas*, *Salmonella* und *Shigella* als Polymyxin B aufweist.

2.8.4. Pharmazeutische Präparation:

Colistin ist im Handel als Sulfat für orale und ophthalmologische Zubereitungen und als Colistinmethansulfonat (Colistimethat) für parenterale Verabreichung erhältlich. Colistinsulfat ist eine weiße kristallisierte Substanz, in Wasser und Glycerin leicht, in Alkohol schwerer löslich. Aus wäßrigen Lösungen wird die Colistinbase bei pH 7,5 und darüber ausgefällt (BRUNNER und MACHEK, 1962). Colistinmethansulfonat ist ein weißes amorphes Pulver mit ähnlichen Lösungseigenschaften wie das Sulfat.

Bei i.m.-Gabe von Colistinmethansulfat wird eine gewisse Depotwirkung erzielt, da im Organismus hiervon Colistin abgespalten wird, das erst in dieser Form antibakteriell wirksam ist (SABATH, 1978; WALTER und HEILMEYER, 1975). Zudem wird dem Colistimethat eine geringere Toxizität neben einer geringeren Reizwirkung am Applikationsort zugeschrieben.

Colistin wird in Deutschland nach Einheiten standardisiert sowie auf Gewichtsbasis:

- 1 E entspricht 0,033 µg Colistin-Base (Reinsubstanz)
- 1 Mega entspricht 33,3 mg Colistin-Base
- 1 µg Colistin-Base entspricht 30 E
- 1 mg Colistin-Base entspricht 30 000 E

Polymyxin B ist etwas wirksamer als Colistin (SABATH, 1978), Colistinsulfat 3mal wirksamer als Colistimethat. 1 mg Colistin-Sulfat enthält ca. 600 µg Colistin-Base, 1 mg Colistimethat-Na enthält nur 416 µg Colistin-Base (WALTER und HEILMEYER, 1975; SIMON und STILLE, 1975).

2.8.5. Wirkungsmechanismus:

Die Wirkung von Colistin ist bakteriostatisch und bakterizid, wobei die Konzentrationen für beide Effekte nicht allzu weit auseinanderliegen (für Bakterizidie etwa 2-4mal höher als für Bakteriostase). Durch Körperflüssigkeiten wird Colistin nicht beeinflusst (BRUNNER und MACHEK, 1962). Die in-vitro-Wirksamkeit von Colistin ist weitgehend von der Inokulumgröße abhängig: Bei einer Erhöhung der Keimeinsaat von 10^3 auf 10^7 Keime/ml werden 8-10fach höhere

MH-Konzentrationen benötigt. Diese Inokulum-Abhängigkeit muß bei Empfindlichkeitsbestimmungen von Keimen mit Colistin-Blättchen berücksichtigt werden (WALTER und HEILMEYER, 1975).

Colistin wirkt bakterizid bei gleichen bis doppelten, maximal 5-fachen-MH-Konzentrationen und ist auch gegenüber Keimen im Ruhestadium, nicht nur im Proliferationsstadium, bakterizid wirksam (WALTER und HEILMEYER, 1975). Nach BRUNNER und MACHEK (1962) werden ruhende Keime erst bei etwa zwanzigfach höherer Konzentration beeinflusst.

Colistin wirkt auf das retikuloendotheliale System, wahrscheinlich über vegetative Nervenzentren, doch verursacht es keine Blockade der neuromuskulären Impulsübertragung (BRUNNER und MACHEK, 1962). Colistin reagiert mit Phospholipid-Komponenten in der Zytoplasma-Membran empfindlicher Keime, verändert deren Permeabilität für aktive und passive Transportmechanismen und führt zum Efflux essentieller Plasmapbestandteile. Die im Colistin enthaltene 6-Methyloctansäure scheint für diese Reaktion verantwortlich zu sein. Bei *E. coli* wird durch Colistin die Synthese von Ribonucleinsäure, Desoxyribonucleinsäure und die β -Galactosidase gehemmt.

Colistin scheint nur gegenüber extrazellulär gelagerten Keimen wirksam zu sein.

Das Wirkungsoptimum liegt im pH-Bereich von 6,2 - 7,5, im alkalischen Bereich ab pH 8 ist die Wirksamkeit reduziert. Inkompatibilitäten treten bei Colistin mit 2-wertigen Kationen (Fe^{++} , Mn^{++} , Ca^{++} , Mg^{++}), ungesättigten Fettsäuren und Polyphosphaten auf (BRUNNER und MACHEK, 1962). Die MH-Konzentrationen von Colistinsulfat liegen für *E. coli* bei 0,1-3 (-20) $\mu\text{g/ml}$, für *Pseudomonas aeruginosa* bei 0,1-1-

5 (-20) µg/ml (WALTER und HEILMEYER, 1975). Die Empfindlichkeitsgrenze von Keimen in vivo gegenüber Colistin kann mit 3-5 µg/ml angegeben werden. Nach STILLE und SHAH (1973) erfolgt der Ablauf der Bakterizidie von 2µg/ml in vitro gegenüber E. coli in sehr kurzer Zeit. Innerhalb 6 Min. konnten 99% der Keime abgetötet werden. Ähnlich wie bei den Aminoglykosidantibiotika erhöht sich der bakterizide Effekt proportional der Dosierung; höhere Antibiotikakonzentrationen führen zu einer verstärkten Bakterizidie.

ZIV und SCHULTZE (1983) untersuchten den Einfluß von $1,6 \times 10^6$ U. Polymyxin B (Colistin) pro Viertel, im Zusammenhang mit einer induzierten Mastitis durch die Instillation von 1 mg Endotoxin (E.coli). Vorbehandlung bzw. gleichzeitige Instillation von Polymyxin B verhinderten die generalisierten klinischen Anzeichen einer akuten coliformen Mastitis, verhinderten jedoch nicht, daß geringe lokale Reaktionen auftraten. Die Polypeptide haben einen neutralisierenden Effekt auf die Endotoxine, die Endotoxine wiederum aktivieren Mediatoren, wie Kinine und Histamine. Vermutlich spielen diese Mediatoren eine wichtige sekundäre Rolle für den lokalen inflammatorischen Prozeß, von Polymyxin B (Colistin) können sie nicht neutralisiert werden. Nach ZIV und SCHULTZE (1983) werden die antipyretischen und Endotoxin-neutralisierenden Effekte einer Interaktion der Kationen des Wirkstoffes mit den Anionen der Endotoxin-Moleküle zugeschrieben.

2.8.6. Resorption, Verteilung, Ausscheidung:

Colistin kann oral, intravenös und intramuskulär verabreicht werden. Nur bei Neu- und Frühgeborenen kann nach oraler Gabe eine genügend hohe Resorption erreicht werden, bei Adulten wird Colistin nur minimal resorbiert (Untersuchung

bei Hunden, Kaninchen und Mäusen). Deshalb ist die orale Verabreichung nur bei gastrointestinalen Erkrankungen angezeigt (BRUNNER und MACHEK, 1962).

Therapeutisch wirksame Blutspiegel treten bei parenteraler Gabe bereits nach 30 Minuten bis einer Stunde auf, deren Höhe der gegebenen Dosis proportional ist, die Dauer dagegen ist von der Höhe unabhängig.

Für Colistin kann eine Serumhalbwertszeit von 2,75 - 3 Stunden angegeben werden. Unter normalen Ausscheidungsverhältnissen ist die Ausscheidung gleichmäßig auf 7-12 Stunden verteilt und erfolgt durch die Nieren, wobei im Urin hohe Konzentrationen (bis zu 200 µg/ml) erreicht werden können. Innerhalb der ersten 8 Stunden nach der Injektion werden 36-39 % der Dosis ausgeschieden. Colistin wird nur wenig an Serumproteine gebunden, eine leichte Kumulation nach wiederholten Gaben kann erwartet werden. ZIV, WANNER und J. NICOLET (1980) konnten für Colistin nach intramuskulärer Injektion Serumhöchstwerte nach 30 Minuten bis 1 Stunde nachweisen. Die Halbwertszeit geben die Verfasser für Colistin mit 4-5 Stunden, für Colistimethat mit 2 Stunden an.

Colistin zeigt eine schlechte Gewebsdifffusion, geringe Liquorgängigkeit und niedrige Konzentrationen in der Galle, in der Pleura und Gelenkflüssigkeit (BARTHMANN, 1974; WALTER und HEILMEYER, 1975). KUNIN und BUGG (1971) konnten freies Colistimethat in allen Geweben, außer im Gehirn nachweisen. In der Leber, in den Nieren und in der Muskulatur war es über Tage feststellbar. Colistimethat wird unvollständig in vivo zu Colistin hydrolysiert. Diese Beobachtung kann als ein Grund für die unterschiedliche Toxizität und chemotherapeutische Effektivität von Polymyxin B und Colistin angesehen werden. Polymyxine werden nicht signifikant durch Serumproteinbindung inhibiert. Die pharmakokinetischen Eigenschaften des Polymyxin B (Colistin) wurden von ZIV und SCHULTZE (1982) in gesunden, chronisch und akut erkrankten Eutervierteln untersucht

(Instillation von 1-2 Mill I.E. pro Euterviertel).

Sie konnten zeigen, daß Colistin als schwache polare Base (pKa 10) mit geringen fettlöslichen Eigenschaften, neben einem relativ hohen Molekulargewicht, nicht oder nur beschränkt in der Lage ist, biologische Membranen, wie z.B. die Blut-Euterschranke, zu überwinden. So findet in gesunden und chronisch infizierten Vierteln keine Resorption statt, mehr als 90 % der instillierten Dosis werden innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation ausgeschieden. Rückstände konnten bis zur 9. Melkzeit festgestellt werden. Dagegen wird die Integrität der biologischen Barriere offensichtlich durch E. coli-Endotoxine so erheblich geschädigt, daß Polymyxine zu einem hohen Prozentsatz resorbiert werden und über das Kreislaufsystem im gesamten Organismus verteilt werden. Etwa 40 % der verabreichten Dosis wird durch die erkrankten Viertel absorbiert.

2.8.7. Berechnung der Erhaltungsdosis für Colistin und Ampicillin:

ZIV (1980 b) schlägt zum Berechnen der Erhaltungsdosis (Dm) folgende Formel vor:

$$Dm = (Mic \times SF) \times Vdf \times Ke \times r$$

Dabei ist Mic die In vitro ermittelte minimale Hemmkonzentration. SF steht für den Sicherheitsfaktor (für Bakteriostatika 3,0 für bakterizid wirkende Antibiotika 1,0). Vdf bedeutet das Verteilungsvolumen der ungebundenen Form. Ke steht für die Eliminationsrate (Konstante) des Antibiotikums. r = Dosisintervall.

Soll der Dm-Wert des Serums auf die Milch bezogen werden, so bedarf es eines Korrekturfaktors, welcher das Gleichgewicht der Verteilung der freien Wirkstoffe zwischen

Serum und Milch berücksichtigt (Milch-/Serum-Verhältnis).

Demnach gibt ZIV für Ampicillin und Colistin folgende Werte an:

	SF	Vdf	Ke	$\frac{1}{M/S}$	Initialdosis mg/kg	Mic µg/ml	Dosis intervall 6 ^h 12 ^h 24 ^h Dm mg/kg			
Ampicillin	1	0,95	1,85	3,60	10	0,10	3,8	7,6	15,2	
Colistin	1	0,35	1,40	2,00	5	0,50	2,9	5,9	11,8	

2.8.8. Resistenzsituation:

Zwischen Polymyxin B und Colistin besteht komplette Parallelresistenz. Die Entwicklung einer Sekundärresistenz gegenüber Colistin geht, wenn überhaupt, sehr langsam vor sich. Die Erscheinung der gekreuzten Resistenz mit anderen Antibiotika konnte bisher nur gegenüber dem sich sehr ähnlich verhaltenden Polymyxin B beobachtet werden. Unter der Therapie sind Resistenzsteigerungen nicht zu befürchten (BRUNNER und MACHEK, 1962; WALTER und HEILMEYER, 1975).

DAVIDSON und Mitarbeiter (1982) untersuchten 302 Klebsiella-Stämme, 370 Coli-Stämme und 344 Staphylococcus aureus-Stämme, die aus Milchproben boviner Mastitiden angezüchtet wurden. Gegenüber Colistin (Polymyxin B) waren 5 % der Klebsiella-Stämme, 4 % der E. coli-Stämme und 12 % der Staphylococcus

aureus-Stämme resistent. SOGAARD (1982) untersuchte 131 *E. coli*-Stämme aus Milch akuter Mastitiden. Colistin, Polymyxin B und Gentamycin konnten mehr als 90 % der Stämme durch 2 µg/ml inhibieren. Nach seinen Untersuchungen liegen in Dänemark keine Resistenzen gegenüber diesen drei Antibiotika vor.

MC DONALD und Mitarbeiter (1977) untersuchte von 214 aeroben gramnegativen Erregern, die Auslöser einer akuten Mastitis waren, deren Resistenzverhalten. Gegenüber Gentamycin waren 96 % und gegenüber Colistin 93 % der Stämme empfindlich.

WEIGT und KRAMER (1968) untersuchten 67 Stämme der Coli-Klebsiella-Gruppe und konnten dabei 24 % resistente Stämme gegenüber Colistin ermitteln.

WEIGT und BLECKMANN (1977) ermittelten bei 190 coliformen Keimen 4 % Colistin-resistente Erreger.

SCHIFFERLI und Mitarbeiter (1984) konnten bei 501 untersuchten *E. coli*-Stämmen keine Resistenzerscheinung gegenüber Colistin wahrnehmen. Die MHK-Mittelwerte lagen bei 1,53 µg/ml.

MÜLLER und THALLER (1979) konnten keine Resistenzen gegenüber Polymyxin (Colistin) feststellen.

Resistenzuntersuchungen von SCHNEEMEIER (1985) an 141 coliformen Keimen, die aus Sekreten akuter Mastitiden isoliert wurden, zeigten in 98,6 % empfindliche Stämme. Dabei lag der Medianwert und Modalwert der MHK für die untersuchten *E. coli* und coliformen Stämme bei 1,0 µg/ml. Aus einer bei 307 Laktose-positiven Enterobacteriaceae durchgeführten

Untersuchung von GEDEK (1984) geht hervor, daß Polymyxin B mit 8,1 % eine niedrige Resistenzquote aufweist. Polymyxin B-Resistenz wurde bei E. coli nicht nachgewiesen.

2.8.9. Toxizität:

Die verträglichen Dosen des Colistinmethansulfonats lagen bei chronischen Toxizitätsuntersuchungen an der Maus um ein vielfaches höher als für Colistinsulfat. Die Gewebeverträglichkeit ist bei Colistinmethansulfonat besser als die des Colistinsulfats. Die Nephrotoxizität der Colistine ist nicht so ausgeprägt wie bei anderen Antibiotika der Polypeptidreihe (z.B. Polymyxin). Albuminurie, Zylindrurie und Hämaturie können jedoch häufiger beobachtet werden. Die Schwere der Reaktionen ist abhängig vom Nierenfunktionszustand vor Therapiebeginn, von der Tagesdosis (max. 5mg/kg Colistimethat) und von der Therapiedauer.

Ob Colistine neurotoxische Schäden an Tieren auslösen können, ist bis heute nicht mit Sicherheit bewiesen. Allergische Reaktionen mit Urtikaria, Fieber, generalisiertem Juckreiz und Eosinophilie treten selten auf. Da die intramuskuläre Injektion häufig lokale Reizerscheinungen mit heftigen Schmerzen hervorruft, sind Kombinationen mit Lokalanästhetika angezeigt (BRUNNER und MACHEK, 1962; WALTER und HEILMEYER, 1975).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN:

3.1. ALLGEMEINES:

Die Untersuchungen und Behandlungen wurden in einem Praxisgebiet im Landkreis Schwandorf in der Oberpfalz durchgeführt.

Im Zeitraum von Mai 1984 bis Dezember 1984 wurden 100 an akuter Mastitis erkrankte Kühe festgehalten. Die Tiere wurden ausschließlich ganzjährig im Stall gehalten. Die Stallverhältnisse sind z. T. noch recht unhygienisch, haben sich aber besonders in den letzten Jahren in vielen Betrieben durch Neubauten stark verbessert, so daß man von einer durchschnittlich mittelmäßigen bis guten Stallhygiene sprechen kann. Die wichtigsten Aufstallungsformen sind neben der Schwemmentmistung mit Gitterrost, der normale Mittellangstand und der Kurzstand mit Schubstangenentmistung. Vereinzelt wird der Boxenlaufstall mit Melkstand angetroffen. Vorwiegend waren kleine bis mittlere Betriebe anzutreffen.

In den Betrieben wurden zwischen 2 und 44 Milchkühe gehalten. 10 Betriebe hielten bis zu 5, 42 Betriebe bis zu 10, 18 Betriebe bis 15, 10 Betriebe bis zu 20, 13 Betriebe bis zu 30 und 7 Betriebe über 30 Milchkühe.

Die durchschnittliche Betriebsgröße im gesamten Praxisgebiet liegt (laut neuesten Impflisten) bei 12,8 Milchkühen. Die dominierende Viehrasse dieses Gebietes ist das Deutsche Fleckvieh mit etwa 90 %. Daneben werden Milchkühe der Rasse Deutsche Schwarzbunte, Deutsche Rotbunte und Kreuzungen angetroffen.

Die Grundlage der Fütterung besteht aus Wiesen gras, Heu, Gras- und Maissilage, ergänzt durch Kraftfutter und Mineralfutter-

gaben. Teilweise werden Getreide, Raps, Klee, Futterrüben und Futterrübenblätter gefüttert. Das Melken erfolgt in allen Betrieben mit der Melkmaschine. Nur ein geringer Teil der landwirtschaftlichen Betriebe unterzieht sich der Milchleistungsprüfung.

3.2. MATERIAL:

In einem Zeitraum von 8 Monaten wurden bei 100 Tieren, die mit einer akuten Mastitis vorgestellt wurden, Sekretproben aus 110 akut erkrankten Vierteln entnommen. In 91 Fällen waren Tiere der Rasse Deutsches Fleckvieh, in 2 Fällen Tiere der Rasse Deutsche Schwarzbunte, in einem Fall der Rasse Deutsche Rotbunte und in 6 Fällen Kreuzungen betroffen. (FV/RB = 5 Fälle, SB/FV = 1 Fall).

4 Patienten erschienen im Kontrollzeitraum zweimal mit einer Mastitis, wovon bei einem Patienten das gleiche Viertel und bei 3 Patienten verschiedene Viertel betroffen waren. In 59 Betrieben wurde einmal eine akute Euterentzündung angemeldet, in 11 Betrieben waren es im Untersuchungszeitraum 2 Mastitiden, in 5 Betrieben 3 Erkrankungsfälle und in einem Betrieb wurden 4 akute Entzündungen der Behandlung unterzogen.

3.3. METHODEN:

Die klinische Untersuchung wurde anhand des Erhebungsbogens durchgeführt. Festgehalten wurden am 1. Behandlungstag: Laufende Nummer, Datum, Besitzer, geschätztes Gewicht, Ohrmarkennummer, Alter, Rasse, Bestandsgröße, Anzahl der Laktationen, Zeitpunkt nach der Geburt, Fütterung, Milchleistung

vor der Erkrankung, eventuelle frühere Mastitiden, Zitzenverletzungen, Erkrankungszeitpunkt des Viertels, erkranktes Viertel und Vorbehandlung des Viertels durch den Besitzer.

Bei der anschließenden klinischen Untersuchung wurden Körpertemperatur (rektal), Puls, Atmung und der Zustand des Allgemeinbefindens festgehalten. Zusätzlich wurden spezifisch diagnostizierbare Störungen, wie reduzierte Futteraufnahme, reduzierte Pansenmotorik, Durchfall, Muskelzittern, Gelenkschwellung und Festliegen mit aufgenommen.

Weiterhin wurden nach spezieller Untersuchung des Euters durch Adspektion und Palpation die Kardinalsymptome der Entzündung wie Schwellung, Rötung, Wärme und Schmerz notiert und das Sekret beurteilt.

3.3.1. Erhebungsbogen Erstbehandlung bzw. Nachbehandlung

Erstbehandlung bzw. Nachbehandlung

Lfd.Nr. Datum

Besitzer Gewicht

Ohrmarkennummer Alter Rasse

Bestandsgröße Laktation Monate p.p.

Milchleistung(Mtp) Fütterung

frühere Zitzenverletzung: C A frühere akute Mastitiden: C A
D B D B

erkrankt seit: auf Viertel C A

Angabe des Besitzers glaubhaft: ja nein D B
vorbehandelt mit:

Temp:°C Puls: Atmung: Allgemeinbefinden: 0 1 2 3

Futteraufnahme: + +/- - Durchfall: + +/- - Festliegen: + -

Gelenkschwellung: + - red. Pansenmotorik: + - Muskelzittern: + -

Vergrößerung des Viertels: + +/- - Rötung: + - Wärme: + - Schmerz: + -
Parenchym: feinkörnig, weich, herdförmig-grobknotig, allgemein grobknotig, diffus verhärtet
mit Schwellung, akut geschwollen, physiologisches Euteroedem Parenchym nicht palpierbar.

Sekret: grobsinnlich normal, milchähnlich gelblich, milchähnlich gelblich mit kleinen
Flocken, milchig wässrig, milchig wässrig mit Flocken, milchähnlich gelblich mit groben
Flocken, serumähnlich, gelbrahmig vorwiegend Flocken, blutig, dickelfrig, Kolostrumähnlich

Schalttest: C: - +/- 1 2 3 A: - +/- 1 2 3
D: - +/- 1 2 3 B: - +/- 1 2 3

Sonstiges:

Behandelt am:

parenteral:
.....
.....
Dosis Präparat

Intramammär:
Dosis Präparat

Injektoren:

Zusatzbehandlungen:

Milchleistung bei Behandlung:

eventl. Behandlungsumstellung:

Laborbefund: Datum:

Bakteriologische Untersuchung:

Kelmidentifizierung:

Resistenztest:

3.3.2. Erhebungsbogen I. Kontrolluntersuchung bzw. II. Kontrolluntersuchung:

I. Kontrolluntersuchung bzw. II. Kontrolluntersuchung

Lfd. Nr. Datum:

Besitzer:

Ohrmarkennummer:

Behandeltes Viertel: C A

D B

Temp. °C Puls: Atmung: Allgemeinbefinden: 0 1 2 3

Futteraufnahme: + +/ - - Durchfall: + +/ - - Festliegen: + -

Gelenkschwellung: + - reduz. Pansenmotorik: + - Muskelzittern: + -

Vergrößerung des Viertels: + +/ - - Rötung: + - Wärme: + - Schmerz: + -

Parenchym: feinkörnig weich, herdförmig grobknotig, allgemein grobknotig, diffus verhärtet mit Schwellung, akut geschwollen, physiologisches Euteroedem Parenchym nicht palpierbar.

Sekret: grobsinnlich normal, milchähnlich gelblich, milchähnlich gelblich mit kleinen Flocken, milchig wässrig, milchig wässrig mit Flocken, milchähnlich gelblich mit groben Flocken, serumähnlich, gelbräunig vorwiegend Flocken, blutig, dickflüßig, kolostrumähnlich, trockengestellt.

Schalmtest: C: - +/ - 1 2 3 A: - +/ - 1 2 3

D: - +/ - 1 2 3 B: - +/ - 1 2 3

Sonstiges:

Behandelt am:

parenteral:

Dosis

Präparat

Intramammär:

Dosis

Präparat

Injektoren:

Zusatzbehandlungen:

Milchleistung nach Behandlung:

Zwischenzellliche Erkrankung:

Laborbefund: Datum:

Bakteriologische Untersuchung:

Keimidentifizierung:

Resistenztest:

3.3.3. Erklärung der Abkürzungen:

Viertelbezeichnungen:

A = Euterviertel vorne rechts

C = Euterviertel vorne links

B = Euterviertel hinten rechts

D = Euterviertel hinten links

Allgemeinbefinden:

0 = ungestört, keine Erhöhung der Körpertemperatur

1 = Körpertemperatur über 39,0, klinisch keine auffälligen Symptome einer Allgemeininfektion oder Intoxikation, Schwellung des Euterviertels

2 = Zusätzlich gestörte Futteraufnahme oder völliges Sistieren derselben

3 = Zusätzliche erhöhte Atemfrequenz und Herzfrequenz, völlige Apathie und/oder Festliegen

3.3.4. Durchführung des Schalmtestes und der Probenentnahme:

Im Rahmen der Untersuchung des Euters wurde der ungefähre Zellgehalt der Milch mittels des Schalm-Mastitistestes auf allen 4 Vierteln bestimmt (SCHALM, 1960).

Grad	Reaktionen	ungef. Zellgehalt/ml
-	Probe bleibt flüssig, ohne sichtbare Veränderungen	0 - 200 000 Zellen
+/-	zarte Schlierenbildung, bei Mischen (Rotieren) der Testschale verschwindet die schwache Reaktion	150 - 550 000 Zellen
1	Probe wird schlierig, jedoch nicht schleimig	400 000 - 1,5 Mill. Zellen
2	deutliche Verdickung unter Schleimbildung, noch fließend	800 000 - 5 Mill. Zellen
3	starke zäh-schleimige bis gallertige Veränderung, kaum noch fließend	> 5 Mill. Zellen

Die anschließende Probenentnahme zur bakteriologischen Untersuchung wurde nach DIERNHOFER (1950) durchgeführt. Nach Reinigung der Zitzenkuppe mit Wasser und ihrer Desinfektion mit Alkohol in der Reihenfolge der Viertel D, C, B und A, erfolgte nach Verwerfen der ersten Strahlen die Probenentnahme in sterile Plastikröhrchen in umgekehrter Reihenfolge. Die Viertelgemelksproben wurden auf dem schnellsten Wege an die Gynäkologische Tierklinik der Tierärztlichen Fakultät der Universität München, im Zeitraum vom 7.8. 1984 bis 13.9.1984 zum

Tiergesundheitsdienst Regensburg zur bakteriologischen Untersuchung gesandt. Bei bakteriologisch positiven Milchproben, die als Erreger Staphylokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* oder coliforme Keime nachwiesen, wurde ein Resistenz-Test durchgeführt. Hierfür wurde der Blättchen Test, eine einfache Form der Diffusionsmethode, angewandt. In einem Teil der Fälle wurden bakteriologische Untersuchungen zusätzlich im Praxislabor durchgeführt, wobei die Ergebnisse keine gravierenden Abweichungen von den eingeschickten Proben erkennen ließen.

3.4. THERAPIE:

Um für beide Untersuchungsgruppen gleiche Voraussetzungen zu schaffen, wurden die Behandlungen streng alternierend einmal mit den Prüfpräparaten und beim nächsten Fall mit den Vergleichspräparaten durchgeführt. Zusätzlich wurde sowohl für die Versuchsbehandlung als auch für die Vergleichsbehandlung ein gewisses Schema zugrunde gelegt:

Grundsätzlich wurde die Therapie nach gründlichem Ausmelken des betroffenen Viertels sowohl lokal als auch parenteral durchgeführt. Waren mehrere Viertel einer Kuh erkrankt, so wurden alle erkrankten Viertel mit dem gleichen Präparat behandelt. Wurde der Patient am Morgen vorstellig, so wurde am Abend eine zusätzliche intramammäre Behandlung durch den Besitzer durchgeführt und ihm aufgetragen, am folgenden Morgen das Viertel mehrmals auszumelken.

Die Nachbehandlung durch den Tierarzt erfolgte am Vormittag des folgenden Tages sowohl intramammär als auch parenteral. Zur weiteren Nachbehandlung wurden dem Tierbesitzer für die intramammäre Behandlung 3 Injektoren zurückgelassen, vor deren Applikation das betroffene Viertel gründlich auszumelken war.

Sollte die Mastitis am Abend angemeldet werden, wurde die Therapie sowohl lokal als auch parenteral durchgeführt und dem Tierbesitzer aufgetragen, am folgenden Morgen das Viertel mehrmals auszumelken. Die Nachbehandlung durch den Tierarzt erfolgte am Vormittag des folgenden Tages sowohl intramammär als auch parenteral. Zur weiteren Nachbehandlung wurden dem Tierbesitzer 3 Injektoren zurückgelassen. Die Bereitschaft der Tierbesitzer, diese Methode durchzuführen, war sehr groß, denn seit einigen Jahren wird in der Praxis in ähnlicher Weise verfahren.

Am Tag der Nachbehandlung wurden nach einer gründlichen Allgemeinuntersuchung, Beurteilung des Euters und Eutersekretes, Durchführung des Schalmtestes aller vier Viertel und Erfragung der momentanen Milchleistung die Ergebnisse im Erhebungsbogen-Nachbehandlung festgehalten. Wenn zum Zeitpunkt der Nachbehandlung eine deutliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens und/oder eine zunehmende Verhärtung des Euterparenchyms festzustellen war, so wurde, auch im Interesse des Praxisklientels, eine Behandlungsumstellung auf eine Präparatekombination vorgenommen, deren Einzelkomponenten weder im Prüf-, noch im Vergleichspräparat vertreten waren. Die Indikation "Behandlungsumstellung", die als Therapieversager gewertet wurde, erfolgte in beiden Behandlungsgruppen mit gleichen Voraussetzungen.

Der Ausgang der Therapie wurde nach 14 Tagen und 42 Tagen nach der ersten Behandlung kontrolliert.

Nach Durchführung einer klinischen Allgemeinuntersuchung wurden die Beschaffenheit des Euters und Eutersekretes in den Erhebungsbogen-Kontrolle I und II eingetragen. Anschließend wurde der Schalmtest durchgeführt und von allen 4 Vierteln Sekretproben zur bakteriologischen Untersuchung unter sterilen Kautelen gezogen.

Nach Erfragen der Milchleistung am 14. und 42. Tag und einer

möglichen zwischenzeitlichen Erkrankung wurden die Daten in den Erhebungsbogen-Kontrolle I und II übernommen.
Für die Therapie kamen folgende Chemotherapeutika zur Anwendung:

3.4.1. Prüfpräparat:

- 1.) Grünocillin^R - Grüntex
40 ml intramuskulär
(Kombinationspräparat, in 1 ml Suspension 250 000 I.E. Colistinsulfat und 100,0 mg Ampicillin-Trihydrat)
- 2.) Grünocillin^R - Grüntex
15 ml intramammär
(Kombinationspräparat, in 1ml Suspension 250 000 I.E. Colistinsulfat und 100,0 mg Ampicillin-Trihydrat)
- 3.) Grünocillin^R - Grüntex
Injektoren zur Abgabe, 1 Injektor = 10 ml
(Kombinationspräparat, in 1 ml Suspension 250 000 I.E. Colistinsulfat und 100,0 mg Ampicillin-Trihydrat)

3.4.2. Vergleichspräparate:

- 1.) Neofram C Suspension^R - Hydro-Chemie GmbH
30 ml intramuskulär
(Kombinationspräparat, in 100 ml 7,0 g Neomycinsulfat, 3,0 g Framycetinsulfat, 500 mg Prednisolon-21-acetat, 5,0 g Vitamin C-Palmitat)
- 2.) Penbrock^R - Beecham-Tiergesundheit
30 ml intramuskulär
(1 ml enthält 173 mg Ampicillin-Trihydrat)

3.) PNF-Suspension ^R - Therapogen-Werk

40 ml intramammär

(Kombinationspräparat, in 10 ml 500 000 I.E.

Procain-Benzylpenicillin 1 H₂O, 600 mg Neomycin-sulfat, 100 mg 5-Nitro-2-furaldehyd-semicarbazon

(Nitrofural), 100 000 I.E. Retinolpalmitat (Vit.A.)

4.) P.N. Injektor ^R - Werner Schur o.W.G. Chemie
zur Abgabe

(Kombinationspräparat, in 15 mg = 1 Injektor 300 mg

(300 000 I.E.) Procain-Benzylpenicillin, 195 mg

Oleandomycinphosphat, 675 mg Neomycinsulfat und
7,5 mg Prednisolon)

Bei Bedarf kamen zusätzlich Antihistaminika, Antidiuretika und Infusionstherapien, Leberschutzpräparate und Antibiotika-präparate für die intrauterine Verabreichung zur Anwendung. Die vorgenommenen zusätzlichen Behandlungen wurden im Erhebungsbogen mit aufgenommen.

Sollte bei der Nachbehandlung Anlaß zur Behandlungsumstellung gegeben sein - so wurde bis August 1984 - wie folgt behandelt:

3.4.3. Präparate nach Behandlungsumstellung:

1.) Chloramphenicol-Suspension ^R - "Albrecht"

30 ml intramuskulär

(1 ml enthält 200 mg Chloramphenicol)

2.) Vetoprim 24 % ^R - Wellcome

50 ml intravenös

(Kombinationspräparat, in 1 ml 40,0 mg Trimethoprim,

100,0 mg Sulfadimidin, 100,0 mg Sulfathiazol)

3.) Nevimycin compositum^R - Grünenthal

50 ml intramammär

(Kombinationspräparat, in 1 ml sind 21,74 mg Chloramphenicol, 1,09 mg Prednisolon, 434,8 I.E. Polymyxin-B-sulfat, 54,35 mg Sulfathiazol, 108,70 mg Sulfadimidin enthalten)

4.) Chloramphenicol-Injektoren^R - Werner Schur o.W.G. Chemie zur Abgabe

(15 g = 1 Injektor, 1 ml enthält 0,2 g Chloramphenicol)

Nach dem Verbot des Chloramphenicol zur Anwendung bei Milchkühen wurde auf folgende Behandlungsumstellung zurückgegriffen:

1.) Vetoprim 24 %^R - Wellcome

50 ml intravenös

(Kombinationspräparat, in 1 ml 40,0 mg Trimethoprim, 100,0 mg Sulfadimidin, 100,0 mg Sulfathiazol)

2.) Terramycin-100^R - Pfizer

30 ml intravenös

(in 1 ml sind 100 mg Oxytetracyclinhydrochlorid)

3.) Mastalone^R - Pfizer

20 ml intramammär

(Kombinationspräparat, in 1 ml sind 200 mg Oxytetracyclinhydrochlorid, 114 mg Oleandomycinphosphat, 100 mg Neomycinsulfat und 5 mg Prednisolon enthalten)

4.) Mastalone Injektor^R - Pfizer

zur Abgabe

1 Injektor = 10 ml (Kombinationspräparat, sind

200 mg Oxytetracyclinhydrochlorid (Terramycin-HCl)

114 mg Oleandomycinphosphat (entspr. 100 mg Oleandomycin), 100 mg Neomycinsulfat, 6,4 mg Prednisolone-hemisuccinat und 10 ml wässriges Lösungsmittel enthalten)

4. U N T E R S U C H U N G S E R G E B N I S S E :

4.1. BESTANDSGRÖßE (ANZAHL DER MILCHKÜHE):

Tabelle 1

Anzahl der Milchkühe	Prüfung	Vergleich	Gesamt
bis 5	5	5	10
6-10	24	18	42
11-15	11	7	18
16-20	2	8	10
21-30	4	9	13
30	4	3	7
Gesamt	50	50	100

Anzahl der Mastitiskühe

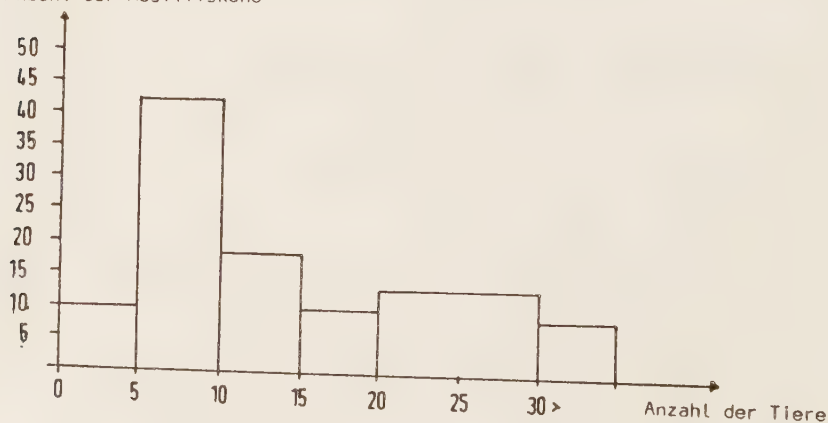


Abbildung 1

Von den 100 erkrankten Tieren wurden 10 in Betrieben ange-
troffen, die bis zu 5 Kühe halten. 42 Betriebe wiesen 6-10 Kühe,

18 Betriebe 11 bis 15 Kühe, 10 Betriebe 16 bis 20 Kühe, 13 Betriebe 21 bis 30 Kühe und 7 Betriebe über 30 Kühe auf. Die 100 Fälle akuter Mastitiden wurden in 59 Betrieben festgestellt. In 11 Betrieben erkrankten im Untersuchungszeitraum 2 Tiere, in 5 Betrieben 3 Tiere und in einem Betrieb 4 Tiere an einer akuten Mastitis.

4.2. JAHRESZEITLICHE VERTEILUNG:

Tabelle 2

Monat	Mai	Juni	Juli	August	Sept.	Okt.	Nov.	Dez.
Fälle	1	4	37	30	6	15	7	-

Da die Untersuchungen von Mai bis Dezember 1984 durchgeführt wurden, ergibt sich für diese Untersuchungsgruppe geringe Aussagekraft, weil die Monate Januar bis April nicht berücksichtigt werden konnten. Auffallend ist jedoch die Häufung der Krankheitsfälle in den Monaten Juli/August 1984 mit 67% der Fälle.

4.3. ALTER DER TIERE:

Tabelle 3

Alter/Jahre	Prüfung	Vergleich	Gesamt
3	15	9	24
4	11	13	24
5	8	8	16
6	7	10	17
7	5	5	10
8	1	4	5
9	1	-	1
10	2	-	2
> 10	-	1	1
Gesamt	50	50	100

Anzahl der Mastitiskühe

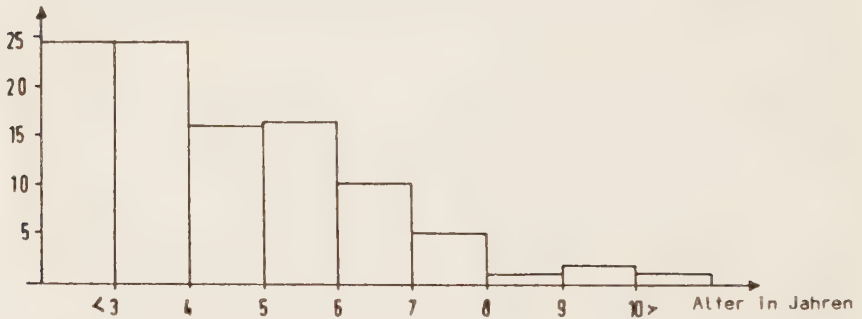


Abbildung 2

Akute Mastitiden wurden bei Tieren in allen Altersstadien festgestellt. Auffallend häufig waren die Gruppen der 3-4-jährigen Kühe vertreten. Gemessen an der Struktur der Gesamtpopulation (laut neuesten Impflisten) innerhalb der Praxis ist diese Altersklasse mit keinem nennenswert höheren Anteil vertreten.

4.4. RASSE:

91 % der Erkrankungsfälle trafen Tiere der Rasse Deutsches Fleckvieh. Die Rasse Deutsche Rotbunte wurde in einem Erkrankungsfall, die Rasse Deutsche Schwarzbunte in 2 Erkrankungsfällen und Kreuzungen von Fleckvieh und Schwarzbunten wurden 5mal betroffen, Kreuzungen von Rotbunten und Fleckvieh wurden 1mal betroffen. Diese Verteilung entspricht der Struktur der Rinderpopulation im Praxisgebiet.

4.5. ANZAHL DER KALBUNGEN:

Tabelle 4

Laktationen	Prüfung	Vergleich	Gesamt
1	13	7	20
2	13	15	28
3	7	8	15
4	8	10	18
5	5	5	10
6	1	4	5
7	1	-	1
8	2	1	3
Gesamt	50	50	100

Anzahl der Mastitiskühe

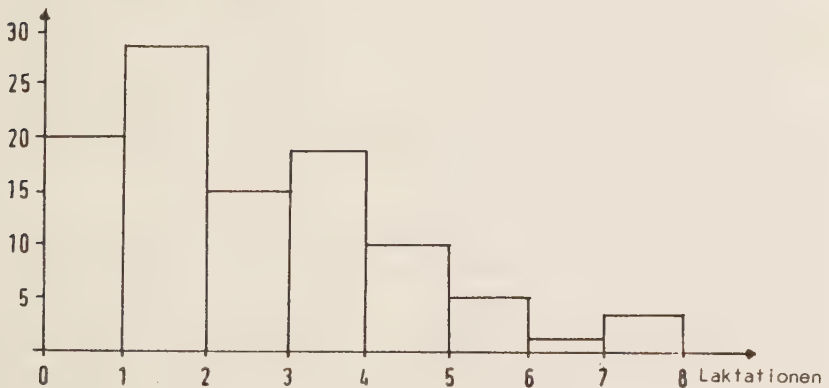


Abbildung 3

Etwa 48 % der akuten Mastitiden traten bei Kühen auf, die ein- oder zweimal gekalbt hatten. 43 % der Fälle traten bei Kühen auf, die 3 bis 5mal gekalbt hatten. 6 und mehr Kalbungen waren bei

Kühen mit akuten Euterentzündungen nur 9mal vertreten.

4.6. LAKTATIONSSTADIUM:

Tabelle 5

Zeit p.p.	Prüfung	Vergleich	Gesamt
bis 14 Tg.	4	5	9
15 Tg.-1 Mo.	7	8	15
2 Monate	9	7	16
3 Monate	7	10	17
4 Monate	9	7	16
5 Monate	5	1	6
6 Monate	4	2	6
7 Monate	1	2	3
8 Monate	1	3	4
9 Monate	2	1	3
10 Monate	1	4	5
Gesamt	50	50	100

Anzahl der Milchkühe

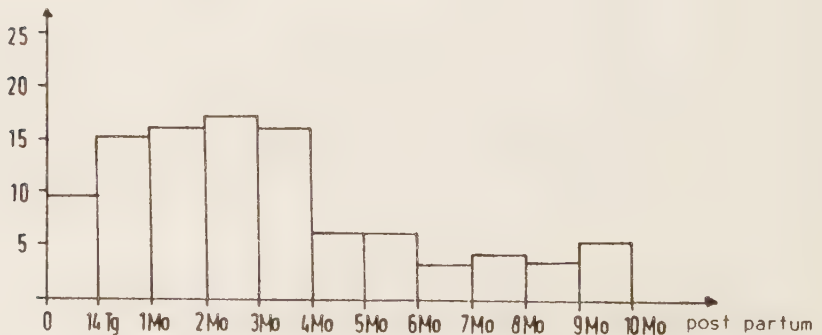


Abbildung 4

24 % der Kühe erkrankten im Zeitraum 1 Monat p.p., 16 % im 2. Monat, 17 % im 3. Monat und 16 % im 4. Monat p.p., d.h., in den ersten vier Monaten der Laktation waren 73 % der Erkrankungsfälle zu verzeichnen. Die restlichen 26 % verteilen sich auf den Zeitraum 5 bis 10 Monate p.p. Auffallend gering war der Anteil akuter Euterentzündungen für den Zeitraum bis 14 Tage p.p. Eine Kuh war trockenstehend.

4.7. MILCHLEISTUNG VOR DER ERKRANKUNG:

Tabelle 6

Tagesmilchleistung	Prüfung	Vergleich	Gesamt
< 5 kg	-	1	1
6 - 10 "	3	2	5
11 - 15 "	14	10	24
16 - 20 "	28	27	55
21 - 25 "	4	9	13
> 25 "	1	1	2
Gesamt	50	50	100

Die Angaben über die Milchleistung sind nur mit besonderer Vorsicht auswertbar. Oft waren die Angaben der Besitzer nicht genau. Eine volle Verwertbarkeit ergibt sich nur für den Fall, daß sich alle Betriebe eines Praxisgebietes der Milchleistungsprüfung unterziehen würden. Die erfragten Parameter wurden trotz einer gewissen Ungenauigkeit mit in die Auswertung einbezogen.

Anzahl der Milchkühe

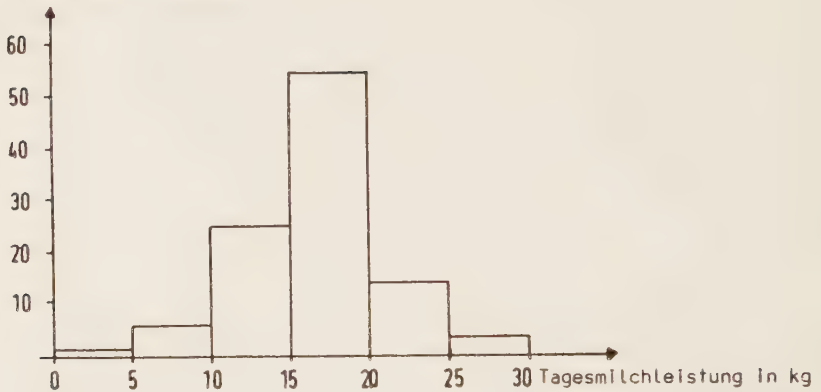


Abbildung 5

Auffallend hoch ist der Anteil von 55 % in der Gruppe mit 16-20 kg. An zweiter Stelle, mit 24 %, liegt die Gruppe der Kühe, die zwischen 11 und 15 kg Milch gaben. Es folgt die Gruppe der Kühe zwischen 21 und 25 kg Tagesleistung mit 13 %. 5 % der Kühe gaben zwischen 6 und 10 kg, 2 % über 25 kg und 1 % war trockenstehend.

4.8. VIERTELVERTEILUNG:

Tabelle 7

Viertel	Prüfung	Vergleich	Gesamt
A	7	10	17
B	17	16	33
C	15	9	24
D	15	21	36
Gesamt	54	56	110

Bei einer Patientenzahl von 100 erkrankten Tieren kamen 110 Euterviertel mit einer akuten Mastitis zur Vorstellung (= 100 %). Davon entfielen 54 Viertel auf die Prüfgruppe und 56 Viertel auf die Vergleichsgruppe.

Das rechte Vorderviertel war in 17 Fällen (15,5%), das rechte Hinterviertel in 33 Fällen (30,0%), das linke Vorderviertel in 24 Fällen (21,8%) und das linke Hinterviertel in 36 Fällen (32,7%) beteiligt. Ein gehäuftes Auftreten der Erkrankung der Hinterviertel ist mit 62,7% (69 Viertel) im Vergleich zu den Vordervierteln mit 37,3% (41 Viertel) deutlich zu erkennen.

10 Patienten erkrankten gleichzeitig auf 2 Vierteln:

2 Patienten	Viertel A + B
1 Patient	Viertel A + C
1 Patient	Viertel A + D
3 Patienten	Viertel B + C
1 Patient	Viertel B + D
2 Patienten	Viertel C + D

4.9. ZITZENVERLETZUNGEN:

Bei der Erfragung früherer Zitzenverletzungen wurde differenziert zwischen Zitzenverletzungen, die das erkrankte oder das nichterkrankte Viertel betrafen.

Tabelle 8

Frühere Zitzenverletzung	Prüfung	Vergleich	Gesamt
erkranktes Viertel	3	7	10
anderes Viertel	3	4	7
kein Viertel	48	45	93
Gesamte Viertel	54	56	110

In 10 Fällen konnten sich die Besitzer erinnern, daß auf dem erkrankten Viertel eine frühere Zitzenverletzung vorgelegen hatte. Signifikante Unterschiede zwischen Prüfung und Vergleich konnten nicht festgestellt werden (Chiquadrat-Test).

4.10. FRÜHERE AKUTE MASTITIS:

Bei der Erfragung einer bereits stattgehabten Mastitis wurde gleichfalls unterschieden, ob das zum Untersuchungszeitpunkt erkrankte Viertel erneut entzündet war oder die Entzündung ein anderes Viertel betraf.

Tabelle 9

Frühere akute Mastitis	Prüfung	Vergleich	Gesamt
erkranktes Viertel	8	6	14
anderes Viertel	11	3	14
kein Viertel	35	47	82
Gesamte Viertel	54	56	110

In 14 Fällen war auf dem betroffenen Viertel schon einmal eine akute Mastitis vorgelegen. Auch hier waren keine gravierenden Unterschiede zwischen der Prüfungs- und Vergleichsgruppe festzustellen (Chiquadrat-Test).

4.11 VORBEHANDLUNG:

Von den Tierhaltern wurden in 20 % der Fälle (10 % Prüfung,

10 % Vergleich) Vorbehandlungen mit Euterinjektoren verschiedener Firmen angegeben. Gelegentlich mußte an der Glaubwürdigkeit des Tierbesitzers gezweifelt werden, noch keine Behandlung durchgeführt zu haben. Auch diese zweifelhaften Fälle wurden als "vorbehandelt" angesehen.

4.12. ERKRANKUNGSZEITPUNKT:

Tabelle 10

Dauer der Erkrankung	Prüfung	Vergleich	Gesamt
bis 12 Std.	22	25	47
24 Std.	24	20	44
36 Std.	4	4	8
48 Std.	-	1	1
Gesamt	50	50	100

Anzahl der Milchkühe

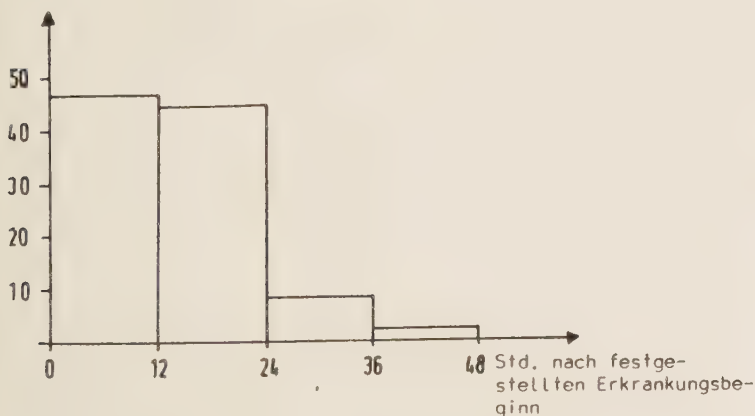


Abbildung 6

In 47 % der Fälle erfolgte die Behandlung innerhalb von 12 Std. nach Erkennung des Krankheitsbeginns durch den Tierhalter, in 44 % der Fälle innerhalb der ersten 24 Std., 8 % der Fälle innerhalb 36 Std. und in einem Fall innerhalb von 48 Std.

Für die Prüfungs- und Vergleichsbehandlungen lagen nahezu gleiche Voraussetzungen vor (Chiquadrat-Test).

4.13. KÖRPERTEMPÉRATUR:

Tabelle 11

Körpertemperatur	Prüfung	Vergleich	Gesamt
38,5 - 39,0 °C	1	1	2
39,1 - 39,5 °C	4	5	9
39,6 - 40,0 °C	15	17	32
40,1 - 40,5 °C	11	7	18
40,6 - 41,0 °C	11	9	20
41,1 - 41,5 °C	4	5	9
41,6 - 42,0 °C	4	6	10
Gesamt	50	50	100

Anzahl der Milchkühe

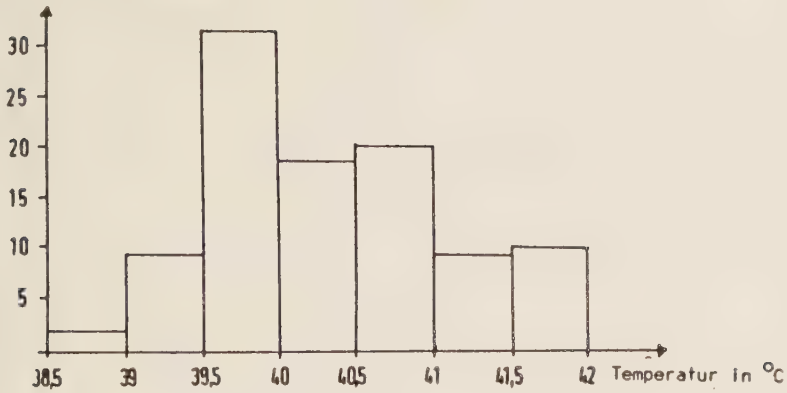


Abbildung 7

Bei 98 % der Fälle war die Körpertemperatur erhöht (über 39,0 °C). Bei 41 % der Erkrankungen lag die Temperatur zwischen 39 ° und 40 °C, bei 38 % zwischen 40,0 ° und 41,0 ° und in 19 % der Fälle erreichte die Körpertemperatur höhere Werte als 41 °C. In 2 % der Fälle war die Körpertemperatur nicht oder nicht mehr erhöht.

4.14. ALLGEMEINBEFINDEN:

Tabelle 12

Allgemeinbefinden	Prüfung	Vergleich	Gesamt
0 (x)	-	-	-
1	10	10	20
2	29	28	57
3	11	12	23
Gesamt	50	50	100

(x) s. Erklärungen der Abkürzungen unter 3.3

Anzahl der Milchkühe

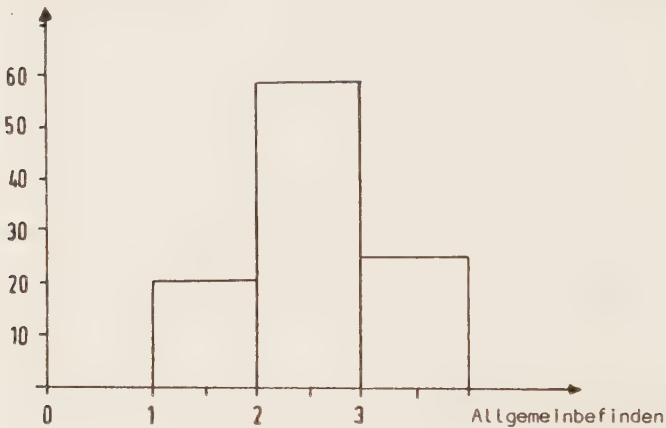


Abbildung 8

Bei 80 % der erkrankten Tiere war das Allgemeinbefinden mittel- bis hochgradig gestört. In 23 % der Fälle zeigten sich schwerwiegende und bedrohlich erscheinende Allgemeinstörungen. 20 % der betroffenen Tiere wiesen geringgradige Störungen des Allgemeinbefindens auf. Wesentliche Unterschiede der Bedingungen für die Prüfungs- und Vergleichsgruppe waren nicht festzustellen.

Die statistische Absicherung der Tabellen 8,9,10 und 12 erfolgte durch den Chiquadrat-Test.

4.15. WEITERE KLINISCHE SYMPTOME:

Tabelle 13

Futteraufnahme	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	3	-	3
+/-	25	26	51
-	22	24	46
Gesamt	50	50	100

Bei 3 Kühen war die Futteraufnahme nicht eingeschränkt. Bei 51 % der Fälle war die Futteraufnahme vermindert und bei 46 Kühen völlig eingestellt.

Tabelle 14

Durchfall	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	5	7	12
+/-	20	15	35
-	25	28	53
Gesamt	50	50	100

Bei 53 Kühen konnte kein Durchfall festgestellt werden, bei 35 Kühen zeigte der Kot weichere Konsistenz als vor der Erkrankung, bei 12 Tieren hatte der Kot wässrige Konsistenz.

Tabelle 15

Festliegen	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	2	2	4
-	48	48	96
Gesamt	50	50	100

4 Kühe wurden zu Beginn der Behandlung festliegend angetroffen.

Tabelle 16

Muskelzittern	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	10	9	19
-	40	41	81
Gesamt	50	50	100

Bei 19 Kühen konnte zu Beginn der Behandlung "Muskelzittern" festgestellt werden.

Tabelle 17

red. Pansenmotorik	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	20	20	40
-	30	30	60
Gesamt	50	50	100

Bei 40 Kühen war eine Reduzierung der Pansenmotorik festzustellen. Gelenkschwellung konnte in keinem Erkrankungsfall beobachtet werden. Einmal lag eine zusätzliche Nachgeburtshaltung vor.

4.16. SPEZIFISCHE MERKMALE DER ENTZÜNDUNG:

Tabelle 18

Schwellung des Viertels	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	44 (81,4%)	47 (83,9%)	91 (82,7%)
+/-	10 (18,6%)	9 (16,1%)	19 (17,3%)
-	-	-	-
Gesamt	54 (100%)	56 (100%)	110 (100%)

In allen Fällen war eine Vergrößerung des Viertels festzustellen. Bei 19 erkrankten Vierteln war die Schwellung nur geringgradig. 91 Viertel waren deutlich geschwollen.

Tabelle 19

Rötung des Viertels	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	49 (90,7%)	50 (89,3%)	99 (90%)
-	5 (9,3%)	6 (10,7%)	11 (10%)
Gesamt	54 (100%)	56 (100%)	110 (100%)

99 Viertel zeigten eine deutliche Rötung, lediglich bei 11 Vierteln war keine Rötung wahrzunehmen.

Tabelle 20

Wärme des Viertels	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	53 (98,1%)	53 (94,6 %)	106 (96,4%)
-	1 (1,9%)	3 (5,4%)	4 (3,6%)
Gesamt	54 (100%)	56 (100%)	110 (100%)

Bei 106 Vierteln konnte vermehrte Wärmebildung festgestellt werden; lediglich 4 Viertel waren ohne erkennbare erhöhte Wärmebildung erkrankt.

Tabelle 21

Schmerzreaktion	Prüfung	Vergleich	Gesamt
+	51 (94,4%)	55 (98,2%)	106 (96,4%)
-	3 (5,6%)	1 (1,8%)	4 (3,6%)
Gesamt	54 (100%)	56 (100%)	110 (100%)

106 Viertel zeigten deutliche Schmerzreaktion, die restlichen 4 Fälle ließen eine Schmerzreaktion vermissen. Gestörte Funktion hinsichtlich Milchmenge und/oder Beschaffenheit des Sekretes war in allen Fällen gegeben.

4.17. PALPATIONSBEFUND DES ERKRANKTEN VIERTELS AM
1. BEHANDLUNGSTAG:

Tabelle 22

Parenchym	Prüfung	Vergleich	Gesamt
feinkörnig weich	-	-	-
herdförmig grobknotig	-	-	-
allgemein grobknotig	1 (1,9%)	-	1 (0,9%)
diffus verhärtet mit Schwellung	12 (22,2%)	16 (28,6%)	28 (25,4%)
akut geschwollen	38 (70,4%)	37 (66,1%)	75 (68,1%)
phys. Euteroedem Parenchym nicht palpierbar	3 (5,5%)	3 (5,3%)	6 (5,6%)
Gesamt	54 (100%)	56 (100%)	110(100%)

75 Euterviertel (68,1%) waren akut geschwollen, 28 Euterviertel (25,4%) zeigten eine diffuse Verhärtung mit mittelgradiger Schwellung, 6 Euterviertel (5,6%) konnten nicht palpirt werden, da sie ein physiologisches Euteroedem nach der Geburt hatten, ein Viertel (0,9%) war allgemein grobknotig mit geringer Schwellung.

4.18. SEKRETBEFUND DES ERKRANKTEN VIERTELS AM

1. BEHANDLUNGSTAG:

Tabelle 23

Sekret	Prüfung	Vergleich	Gesamt
Milchcharakter vorhanden:	41 (75,9%)	37 (66,1%)	78 (70,9%)
grobsinnlich normal	-	-	-
milchähnlich gelblich	12 (22,2%)	10 (17,8%)	22 (20,0%)
milchähnlich gelblich, mit kleinen Flocken	13 (24,1%)	7 (12,5%)	20 (18,2%)
milchig wässrig	8 (14,8%)	7 (12,5%)	15 (13,7%)
milchig wässrig, mit Flocken	8 (14,8%)	13 (23,3%)	21 (19,1%)
Milchcharakter verloren:	13 (24,1%)	19 (33,9%)	32 (29,1%)
milchähnlich gelblich, mit groben Flocken	3 (5,6%)	-	3 (2,7%)
serumähnlich, mit groben Flocken	4 (7,4%)	7 (12,5%)	11 (10,0%)
gelbrahmig, vorwiegend Flocken	3 (5,6%)	10 (17,8%)	13 (11,8%)
blutig	1 (1,8%)	-	1 (0,9%)
dickeitrig	1 (1,8%)	2 (3,6%)	3 (2,7%)
kolostrumähnlich	1 (1,8%)	-	1 (0,9%)
Gesamt	54 (100%)	56 (100%)	110 (100%)

In 32 Fällen hatte das Sekret den Milchcharakter völlig verloren und bestand in einem Fall aus kolostrumähnlichem Sekret, in 3 Fällen aus dickeitrigem Sekret, in einem Fall aus blutigem Sekret, in 13 Fällen aus gelbrahmigem, vorwiegend Flocken enthaltendem Sekret, in 11 Fällen aus serumähnlichem Sekret und in 3 Fällen aus milchähnlich gelblichem, vorwiegend

grobe Flocken enthaltendem Sekret.

In 78 (70,9%) Fällen hatte das Sekret noch Milchcharakter, war in 21 Fällen milchig wässrig mit Flocken, in 15 Fällen milchig wässrig, in 20 Fällen milchähnlich gelblich mit kleinen Flocken und in 22 ermolkenen Milchproben milchähnlich gelblich.

4.19. ZITZENVERLETZUNGEN:

Zum Zeitpunkt der akuten Entzündungserscheinungen waren in der Prüfungsgruppe 3 Fälle mit Zitzenverletzungen, in der Vergleichsgruppe 7 Fälle mit Zitzenverletzungen verbunden. Jeweils eine Verletzung, sowohl aus der Prüfungs- als auch aus der Vergleichsgruppe, mußte chirurgisch versorgt werden.

4.20. SCHALM-MASTITIS-TEST DES ERKRANKTEN VIERTELS

AM 1. BEHANDLUNGSTAG:

Tabelle 24

Schalmtest	Prüfung	Vergleich	Gesamt
-	-	-	-
+/-	-	-	-
1	4 (7,4 %)	2 (3,6 %)	6 (5,4 %)
2	31 (57,4 %)	34 (60,7 %)	65 (59,0%)
3	19 (35,2 %)	20 (35,7 %)	39 (35,6%)
Gesamt	54 (100 %)	56 (100 %)	110 (100 %)

Anzahl der erkrankten Viertel

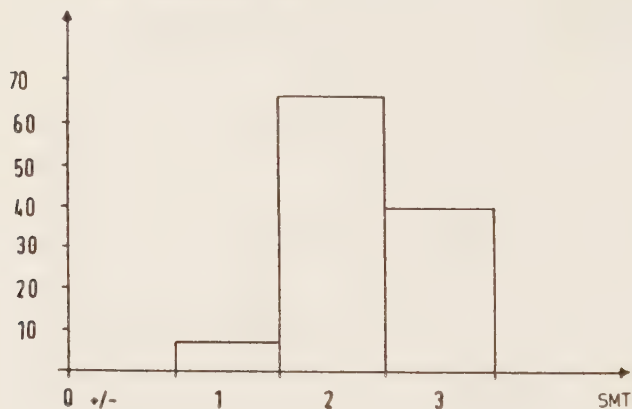


Abbildung 9

In 6 Fällen (5,4%) reagierte das Sekret nach dem Schalm-Test schwach positiv, in 65 Fällen (59,0%) deutlich positiv und in 39 Fällen (35,6%) ergab die Untersuchung eine stark positive Reaktion.

4.21. MILCHLEISTUNG AM 1. BEHANDLUNGSTAG:

Tabelle 25

Milchleistung kg/Tag	Prüfung	Vergleich	Gesamt
≤5	12	15	27
6 - 10	29	23	52
11 - 15	9	9	18
16 - 20	-	3	3
21 - 25	-	-	-
Gesamt	50	50	100

Anzahl der Milchkühe

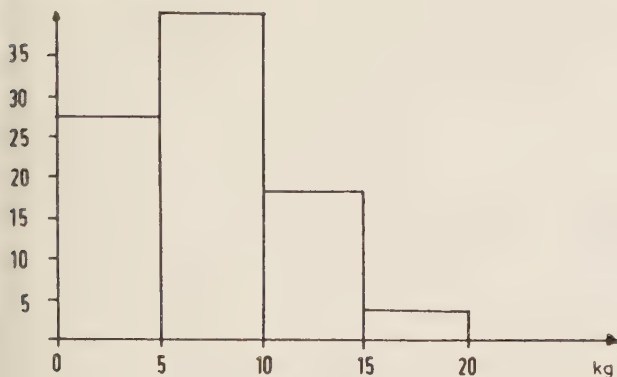


Abbildung 10

Ein Tier war im Trockenstadium. In der Leistungsgruppe 16 - 20 kg waren 3 Fälle, in der Gruppe 11 - 15 kg waren 18 Fälle, in der Gruppe 6 - 10 kg waren 52 Fälle, in der Gruppe bis 5 kg waren 27 Fälle zu verzeichnen.

4.22. ERREGER AM TAG DER ERKRANKUNG:

Tabelle 26

Erreger	Prüfung	Vergleich	Gesamt
E. coli bzw. coliforme (1)	19 (35,2%)	23 (41,1%)	42 (38,2%)
Staphylokokken (2)	8 (14,8%)	9 (16,1%)	17 (15,5%)
Streptokokken (3)	6 (11,1%)	11 (19,6%)	17 (15,5%)
Mikrokokken (4)	1 (1,85%)	1 (1,8%)	2 (1,8%)
Pseudomonas (5)	2 (3,7%)	-	2 (1,8%)
C. pyogenes (6)	2 (3,7%)	1 (1,8%)	3 (2,7%)
Hefen (7)	-	1 (1,8%)	1 (0,9%)
Staph./E.coli (8)	1 (1,85%)	-	1 (0,9%)
Sterile (9)	15 (27,8%)	10 (17,8%)	25 (22,7%)
Gesamt	54 (100%)	56 (100%)	110 (100%)

Anzahl der erkrankten Viertel

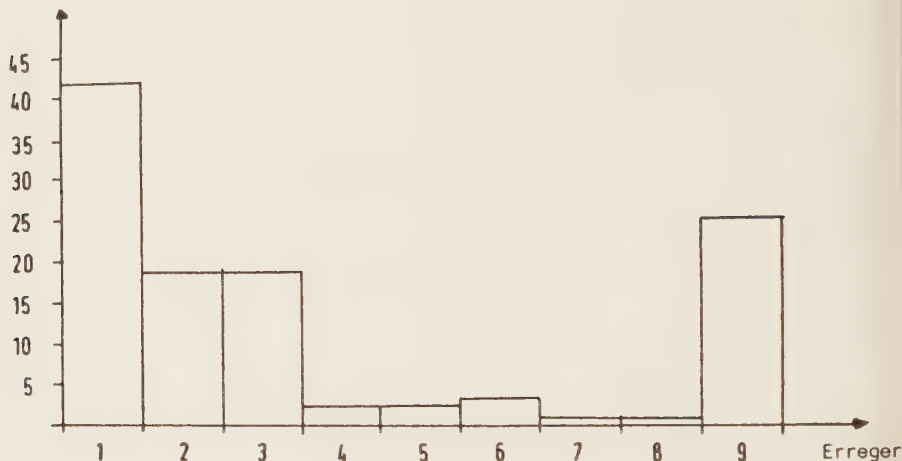


Abbildung 11

In 25 Eutervierteln (22,7%) konnten keine spezifischen Erreger festgestellt werden, wobei auf die Prüfgruppe 15 Fälle und auf die Vergleichsgruppe 10 Fälle steriler Proben fielen (27,8% Prüfgruppe, 17,8% Vergleichsgruppe). Coliforme Keime wurden in 42 Eutervierteln (38,2%) mit einem Anteil von 19 Fällen (35,2%) in der Prüfgruppe und 23 Fällen (41,1%) in der Vergleichsgruppe nachgewiesen.

Coliforme im Verein mit Staphylokokken wurden in einem Fall (1,85%) nachgewiesen. Staphylokokken fanden sich in 17 erkrankten Vierteln (15,5%), davon 8mal (14,8%) in der Prüfgruppe und 9mal (16,1%) in der Vergleichsgruppe. Streptokokken fanden sich in 17 Fällen (15,5%) mit einer Verteilung von 6 Fällen (11,1%) in der Prüf- und 11 Fällen (19,6%) in der Vergleichsgruppe. Mikrokokken ergaben sich bei 2 erkrankten Vierteln (1,8%), davon 1 Fall (1,85%) in der Prüf- und 1 Fall in der Vergleichsgruppe. Pseudomonas war in 2 Fällen

(3,7%) in der Prüfgruppe vertreten. *C.pyogenes* war in 3 Fällen (2,7%) davon 2 in der Prüfgruppe (3,7%) und 1 Fall (1,8%) in der Vergleichsgruppe, Hefen als Erreger akuter Mastitiden wurden in einem Fall (0,95%) in der Vergleichsgruppe nachgewiesen.

Zwischen den Kühen der Prüf- und der Vergleichsgruppe bestanden am 1. Behandlungstag bezüglich der Schwere der Erkrankung keine statistisch zu sichernden Unterschiede. Alle klinisch relevanten allgemeinen und örtlichen Symptome der akuten Mastitis waren in den verschiedenen Graden nahezu gleich häufig in beiden Gruppen vertreten. Der Vergleich der beiden Gruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

Damit sind die Voraussetzungen für eine Gegenüberstellung des Heilungsverlaufs und Therapieerfolgs in den beiden Gruppen erbracht. Der Vergleich ist zulässig.

4.23. RESISTENZTESTE:

Wie oben bereits erläutert, wurden bei Staphylokokken, coliformen Keimen bzw. *E. coli* und *Pseudomonas aeruginosa* als nachgewiesene Erreger der akuten Mastitis Resistenzteste durchgeführt.

4.23.1. Escherichia coli bzw. coliforme Keime:

Tabelle 27

Medikament	E. coli bzw. Coliforme Keime		Gesamt
	Prüfung	Vergleich	
	Resistente St. %	Resistente St. %	Resistente St. %
Tetracyclin	25	27	26
Nitrofurantoin	26	16	20
Chloramphenicol	20	46	23
Trimethoprim-Sulf.	6	34	20
Colistin	5	5	5
Streptomycin	75	85	80
Neomycin	25	46	36
Spectinomycin	67	70	68
Sulfamethazol	67	85	76
Cefacetril	20	27	29
Ampicillin	54	70	62
Gentamycin	5	9	7

Insgesamt konnten 43 Coliforme bzw. Coli-Stämme untersucht werden. Dabei konnten in der Prüfgruppe bei Ampicillin in 54 % der Fälle resistente Keime nachgewiesen werden, in der Vergleichsgruppe waren 70% der Keime resistent. Die Testung gegenüber Colistin zeigte sich sowohl in der Prüf- als auch in der Vergleichsgruppe mit 95 % als empfindlich. Nur 2 Fälle, jeweils einer in der Prüf- und Vergleichsgruppe erwiesen sich als resistent (5%). 75 % der Keime zeigten Empfindlichkeit gegenüber Neomycin in der Prüfgruppe, 54 % in der Vergleichsgruppe. Hier fiel die hohe Resistenzrate (46% = 10 Fälle) gegenüber Neomycin in der Vergleichsgruppe auf. Bei den 43 untersuchten Colistämmen waren 5 % "Colistin-resistent", 36 % "Neomycin-resistent" und 62% "Ampicillin-resistent".

4.23.2. Staphylokokken:

Tabelle 28

	Staphylokokken		
Medikament	Prüfung	Vergleich	Gesamt
	Resistente St. %	Resistente St. %	Resistente St.
Ampicillin	29	22	25
Penicillin G	43	23	27
Gentamycin	0	0	0
Erythromycin	29	0	12
Tetracyclin	0	22	12
Nitrofurantoin	0	23	17
Chloramphenicol	14	0	6
Cotrimoxazol	14	23	25
Oxacillin	0	0	0
Streptomycin	86	67	75
Neomycin	0	11	6
Lincomycin	86	66	64
Sulfamethazol	57	100	78
Tylosin	29	57	43
Cefacetril	0	0	0

Insgesamt konnten von 17 Staphylokokkenstämmen Resistenztestes angefertigt werden (8 Fälle in der Prüfgruppe, 9 Fälle in der Vergleichsgruppe). Die Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin betrug in der Prüfgruppe 71 %, in der Vergleichsgruppe 78,0 %.

Die Testung gegenüber Neomycin zeigte in der Prüfgruppe ausschließlich empfindliche Keime, in der Vergleichsgruppe 89% empfindliche Keime. 43% der Keime ließen in der Versuchsgruppe, 23% in der Vergleichsgruppe bei Testung mit Penicillin G

keine oder geringe Hemmhöfe erkennen. Nitrofurantoin war in der Prüfgruppe in vitro 100% wirksam, in der Vergleichsgruppe mit 67% wirksam.

Bei den 17 untersuchten Staphylokokkenstämmen waren 25% "Ampicillin-resistent", 17% "Nitrofurantoin-resistent", 6% "Neomycin-resistent" und 25% "Penicillin-resistent".

4.23.3. Pseudomonas aeruginosa:

In 2 Fällen konnte *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen werden. Die angelegten Resistenzteste zeigten ausschließlich Empfindlichkeit gegenüber Colistin und Gentamycin.

4.24. BEHANDLUNGSUMSTELLUNGEN IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ERREGERART:

Tabelle 29

Erreger	Prüfung	Vergleich	Gesamt
<i>E. coli</i>	3	13	16
Staphylokokken	2	2	4
Streptokokken	-	-	-
Mikrokokken	-	-	-
<i>Pseudomonas</i>	1	-	1
<i>C. pyogenes</i>	1	-	1
Hefen	-	-	-
Sterile	3	-	3
Gesamt	10	15	25

Therapieversager fanden sich in der Prüfgruppe bei 7 Patienten (10 Vierteln). In der Vergleichsgruppe bei 13 Patienten, wo-

bei 15 Viertel betroffen waren. Auffällig ist der hohe Anteil an Behandlungsumstellungen in der Vergleichsgruppe in der Gruppe der coliformen Keime bzw. E.coli mit 13 Vierteln im Vergleich zur Prüfgruppe mit 3 Vierteln. In der Gruppe der Staphylokokken mußte die Behandlung jeweils bei 2 Vierteln in beiden Gruppen umgestellt werden. Therapieversager fanden sich in der Prüfgruppe bei jeweils einem Patienten in den Fällen, in denen *Pseudomonas aeruginosa* und *Corynebacterium pyogenes* festgestellt wurden. Bei 3 Vierteln in der Prüfgruppe in denen keine Erreger angezüchtet werden konnten, war gleichfalls eine Behandlungsumstellung erforderlich.

4.25. ZUSATZBEHANDLUNGEN:

Von den oben beschriebenen Zusatzbehandlungen fanden in der Prüfgruppe bei 8% der Tiere und in der Vergleichsgruppe bei 13% der Tiere Anwendung.

4.26. KONTROLLUNTERSUCHUNGEN: Allgemeines

In der Prüfgruppe kamen 54 Viertel, in der Vergleichsgruppe 56 Viertel zur Behandlung. Im Verlauf der Therapie mußte in beiden Gruppen bei insgesamt 25 Vierteln (17 Patienten) eine Behandlungsumstellung vorgenommen werden. Somit ergibt sich für die Aufnahme in die Erhebungsbögen KI und KII und die Auswertung derselben eine zusätzliche 3. Gruppe neben der Prüf- und Vergleichsgruppe.

In der Prüfgruppe konnte die vollständige Kontrolle KI am 14. Tag nach der Behandlung bei 2 Vierteln aus folgenden Gründen nicht durchgeführt werden:

Eine Kuh war zum Zeitpunkt der Kontrolle trockengestellt (1 Viertel), eine weitere Kuh wurde auf dem Markt bei gesundem

Euter verkauft. Die Kontrolle KII nach 42 Tagen war bei 4 Patienten nicht mehr durchführbar: 2 Patienten wurden bei ungestörtem Allgemeinbefinden und intaktem Euter (Euterkontrolle) auf dem Markt verkauft, 1 Patient wurde wegen Sterilitätsproblemen verkauft und eine Kuh wurde wegen massiver Zitzenverletzungen auf 2 Vierteln der Schlachtung zugeführt.

In der Vergleichsgruppe konnte die (vollständige) Kontrolle KI aus folgenden Gründen nicht durchgeführt werden: 6 Patienten waren zu diesem Zeitpunkt trockengestellt (7 Viertel), bei einem Patienten erfolgte durch den Tierbesitzer eine zusätzliche Eigenbehandlung (mit PN-Injektoren^R), bei einem weiteren Patienten war wegen massiver Stenose kein Sekret mehr ermelkbar. Die vollständige Kontrolle KII konnte bei einem Patienten wegen massiver Stenose und dadurch bedingtem Ausfall der Probenentnahme nicht durchgeführt werden. In der Gruppe der Behandlungsumstellungen war die Kontrolle KI bei 9 Patienten (12 Vierteln) nicht durchführbar: 2 Patienten (2 Viertel) verendeten während der Therapie, 6 Patienten (9 Viertel) wurden bei ungestörtem Allgemeinbefinden wegen unzureichender Milchleistung und wegen anhaltender massiver Veränderung der erkrankten Viertel der Schlachtung zugeführt. Ein Patient wurde trockengestellt, obgleich die Kuh nicht tragend war.

Die Kontrolle KII nach 42 Tagen war bei 11 Patienten (15 Viertel) aus folgenden Gründen nicht auszuführen: Wie oben erläutert verstarben 2 Patienten während der Therapie, 8 Patienten (12 Viertel) wurden infolge unzureichenden Behandlungserfolges (Milchleistung, Euterbefund) der Schlachtung zugeführt. Ein Patient (1 Viertel) war trockengestellt, in der Absicht, die Kuh nach einer gewissen Zeit ebenfalls der Schlachtung zuzuführen.

Die oben dargelegten Gründe für Nicht-Durchführung der Kontrolluntersuchungen sind in den folgenden Tabellen zu berücksichtigen.

4.27. ALLGEMEINBEFINDEN ZUM ZEITPUNKT DER KONTROLLE KI UND KII:

Das Allgemeinbefinden der Patienten, bei denen die Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden konnten, war in allen Fällen ungestört. Zwischenzeitliche Erkrankungen konnten in keinem Fall erfragt werden.

4.28. SPEZIFISCHE MERKMALE DER ENTZÜNDUNG ZUM ZEITPUNKT DER KONTROLLE KI UND KII:

Tabelle 30

Vergrößerung des Viertels	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumstellung		Gesamt	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII	KI	KII
+	-	-	-	-	-	-	-	-
+/-	1	-	8	7	5	3	14	10
-	42	40	33	34	9	8	84	82
Gesamt	43	40	41	41	14	11	98	92

In der Prüfgruppe war bei der Kontrolluntersuchung KI ein Viertel geringgradig geschwollen. In der Vergleichsgruppe zeigten 8 Viertel in der 1. Kontrolluntersuchung und 7 Viertel in der 2. Kontrolluntersuchung geringgradige Schwellung. In der Gruppe der Behandlungsumstellungen waren bei der 1. Kontrolluntersuchung 5 Viertel und bei der 2. Kontrolluntersuchung 3 Viertel vergrößert. Rötung bzw. Wärme des erkrankten Viertels konnte bei den Kontrolluntersuchungen nicht mehr festgestellt werden.

Tabelle 31

Schmerzreaktion	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumst.		Gesamt	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII	KI	KII
+	-	-	4	3	4	3	8	6
-	43	40	37	38	10	8	90	86
Gesamt	43	40	41	41	14	11	98	92

In 4 Fällen konnte bei der Kontrolluntersuchung KI, in 3 Fällen bei der Kontrolluntersuchung KII in der Vergleichsgruppe Schmerzreaktion beobachtet werden. In der Gruppe der Behandlungsumstellungen zeigten bei KI 4 Viertel, bei KII 3 Viertel Schmerzhaftigkeit.

4.29. PALPATIONSBEFUND AM TAG DER KONTROLLE KI UND KII:

Tabelle 32

Parenchym	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumst.	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII
feinkörnig weich	38	39	28	30	6	6
herdförmig grobknotig	4	1	5	4	3	2
allgemein grobknotig	-	-	-	-	-	-
diffus verhärtet mit Schwellung	1	-	8	7	5	3
akut geschwollen	-	-	-	-	-	-
phys. Euterhautödem	-	-	-	-	-	-
Gesamt	43	40	41	41	14	11

72 Viertel zeigten bei der Kontrolluntersuchung nach 14 Tagen keinen pathologischen Befund. Die Kontrolle am 42. Tag ergab bei 75 Vierteln eine vollständige Ausheilung hinsichtlich der Beschaffenheit des Parenchyms. Pathologische Veränderungen waren bei der Kontrolluntersuchung KI in 26 Fällen, bei der Kontrolluntersuchung KII in 17 Fällen festzustellen. Der Vergleich der klinisch unauffälligen Palpationsbefunde war zwischen Prüf- und Vergleichsgruppe sowohl in der 1. ($p < 0,05$) als auch in der 2. Kontrolluntersuchung ($p < 0,01$) signifikant.

4.30. SEKRETBEFUND AM TAG DER KONTROLLE KI UND KII:

Tabelle 33

Sekret	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumst.	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII
Milchcharakter	39	39	26	30	6	6
milchähnlich gelblich	1	1	1	2	-	-
milchähnlich gelblich mit kleinen Flocken	-	-	-	1	1	-
milchig wässrig mit Flocken	1	-	1	1	-	-
serumähnlich	1	-	2	5	4	4
gelbrahmig vorwiegend Flocken	-	-	-	-	-	-
blutig	-	-	2	1	2	-
dickeitrig	-	-	-	-	-	-
Gesamt	42	40	32	40	13	10

Bei Durchführung der Kontrolluntersuchung KI zeigte das Sekret bei 71 der behandelten Viertel Milchcharakter. 16 Proben verzeichneten Abweichungen hinsichtlich einwandfreier Konsistenz. Bei der Kontrolluntersuchung KII waren bei 75 Proben keine Veränderungen im pathologischen Sinne festzustellen. 15 Se-

kretuntersuchungen fielen durch verändertes Sekret auf. Klinisch unauffällige Sekretproben waren in der Kontrolluntersuchung KII in der Prüfgruppe zu einem deutlich höheren, statistisch zu sichernden Prozentsatz ($p < 0,01$) vertreten.

4.31. SCHALM-MASTITIS-TEST AM TAG DER KONTROLLE KI UND KII:

Tabelle 34

Schalmtest	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumst.	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII
-	14	24	4	15	-	3
+/-	17	10	10	10	5	1
1	10	4	11	9	2	2
2	2	2	7	5	4	3
3	-	-	-	1	2	1
Gesamt	43	40	32	40	13	10

Tolerierbare Schalm-Test-Werte zeigten sich bei der Durchführung der Kontrolluntersuchung KI in 50 untersuchten Viertelgemelksproben. Schalmtestwerte mit der Beurteilung 1, 2 oder 3 waren 38mal festzustellen. Bei der Durchführung des Schalm-Mastitis-Testes zum Zeitpunkt der Kontrolle KII ergab sich bei 59 Proben ein negativer bzw. schwach positiver Wert. 27 Proben waren positiv oder stark positiv. Auffällig ist der vergleichsweise höhere Anteil an tolerierbaren Werten (-, +/-) in der Prüfgruppe. Sowohl in der Kontrolluntersuchung KI als auch in der Kontrolluntersuchung KII waren die Unterschiede der tolerierbaren Schalm-Mastitis-Werte zwischen Prüf- und Vergleichsgruppe signifikant ($p < 0,05$). Die statistischen Berechnungen erfolgten mittels Chiquadrat-Test.

4.32. MILCHLEISTUNG AM TAG DER KONTROLLE KI UND KII:

Tabelle 35

Milchleistung kg/die	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumst.	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII
5	1	-	-	-	1	-
6 - 10	10	5	6	8	4	2
11 - 15	17	21	12	11	5	6
16 - 20	12	12	11	17	1	1
21 - 25	1	1	1	1	-	-
Gesamt	41	39	30	37	11	9

20 Patienten lagen bei der Kontrolluntersuchung KI in der Gruppe mit einer Milchleistung zwischen 6 und 10 kg, 24 Tiere zwischen 11 und 15 kg, 24 Tiere zwischen 16 und 20 kg und 2 Tiere über 20 kg. 2 Tiere gaben weniger als 5 kg pro Tag. Zum Zeitpunkt der zweiten Kontrolluntersuchung lag die Milchleistung bei 15 Tieren zwischen 6 und 10 kg, bei 38 Patienten zwischen 11 und 15 kg, bei 30 Tieren zwischen 16 und 20 kg und bei 2 Tieren über 20 kg.

4.33. ERREGER AM TAG DER KONTROLLE KI UND KII:

Tabelle 36

Erreger	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumst.	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII
E. coli	-	-	1	1	1	-
Staphylokokken	2	2	2	3	-	1
Streptokokken	4	2	1	-	1	1
Mikrokokken	7	7	7	6	2	4
Pseudomonas	-	-	-	-	-	-
C. pyogenes	-	-	-	1	-	-
Hefen	1	-	-	-	1	-
Gesamt	14	11	11	11	5	6

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung KI wurden bei 30 Vierteln Erreger nachgewiesen. In der Prüfgruppe wurden in 2 Vierteln Staphylokokken, in 4 Vierteln Streptokokken, in 7 Vierteln Mikrokokken und in einem Viertel Hefen festgestellt (insgesamt 14 Viertel). In der Vergleichsgruppe waren 11 Proben bakteriologisch positiv, wobei in einer Probe E.coli, in 2 Proben Staphylokokken, in einer Probe Streptokokken und in 7 Proben Mikrokokken nachgewiesen wurden.

In der Gruppe der Behandlungsumstellungen wurden einmal E.coli, einmal Streptokokken, zweimal Mikrokokken und einmal Hefen festgestellt.

Das Ergebnis der Kontrolluntersuchung KII war insgesamt 28mal bakteriologisch positiv. In der Prüfgruppe waren in 2 Proben Staphylokokken, in 2 Proben Streptokokken und in

7 Proben Mikrokokken festzustellen (Insgesamt 11 Proben).

In der Vergleichsgruppe war in einem Viertel *E. coli*, in 3 Vierteln Staphylokokken, in 6 Vierteln Mikrokokken und in einem Viertel *C. pyogenes* zu finden (Insgesamt 11 Proben).

Die Gruppe der Behandlungsumstellungen war in 6 Fällen bakteriologisch auffällig, jeweils ein Fall mit Staphylokokken und Streptokokken und vier Fälle mit Mikrokokken.

4.34. GLEICHE ERREGERART WIE BEI ERSTBEHANDLUNG IN KI UND/ODER KII:

Tabelle 37

Erreger	Prüfung		Vergleich		Behandlungsumst.	
	KI	KII	KI	KII	KI	KII
<i>E. coli</i>	-	-	-	-	1	-
Staphylokokken	2	1	2	3	-	-
Streptokokken	-	-	-	1	-	-
<i>C. pyogenes</i>	-	-	-	-	-	-
<i>Pseudomonas</i>	-	-	-	-	-	-
Hefen	-	-	-	-	-	-
Mikrokokken	-	-	-	-	-	-

Insgesamt konnte bei den Kontrolluntersuchungen bei 10 Patienten die gleiche Erregerart festgestellt werden, die zum Zeitpunkt der Erstbehandlung als Auslöser der akuten Euter-erkrankung nachgewiesen worden war.

Im Verlauf der Kontrolluntersuchung KI wurde in der Prüfgruppe bei 2 Proben abermals Staphylokokken, in der Vergleichsgruppe bei 2 Proben Staphylokokken und in der Gruppe der Behandlungsumstellungen bei einer Probe erneut E.coli nachgewiesen.

Im Verlauf der zweiten Kontrolluntersuchung wurden in der Prüfgruppe in einem Fall Staphylokokken, in der Vergleichsgruppe in 3 Fällen erneut Staphylokokken und in einem Fall Streptokokken festgestellt.

4.35. BEHANDLUNGSERGEBNIS - ÜBERSICHT:

Tabelle 38

A	Vollständige Heilung	Schalm-Mastitis-Test negativ, gleicher Erreger nicht mehr nachweisbar, klinische Ausheilung bezogen auf K I und/oder K II
B	klinisch-bakteriologische Heilung	Schalm-Mastitis-Test "+/-", gleicher Erreger nicht mehr nachweisbar, klinische Ausheilung bezogen auf KI und/oder KII
C	klinische Heilung	Weder in KI noch K II läßt sich ein Behandlungserfolg bezüglich der auslösenden Erreger feststellen.
D	subklinische Mastitis	gleichzeitiges Zusammentreffen von B und C
E	chronische Mastitis	KI und/oder K II zeigen deutliche klinische Veränderungen (Sekret, Parenchym) SMT zeigt erhöhte Reaktion und/oder Bakterien nachweisbar.
F	Behandlungsumstellung	nach anfangs erläuteter Indikation

4.36. BEHANDLUNGSERGEBNIS - PRÜFPRÄPARAT:

Tabelle 39

Behandlungsergebnis	Anzahl-Viertel	Prozent
A	36	66,70
B	5	9,25
C	-	-
D	1	1,85
E	2	3,70
F	10	18,50
Gesamt	54	100,0

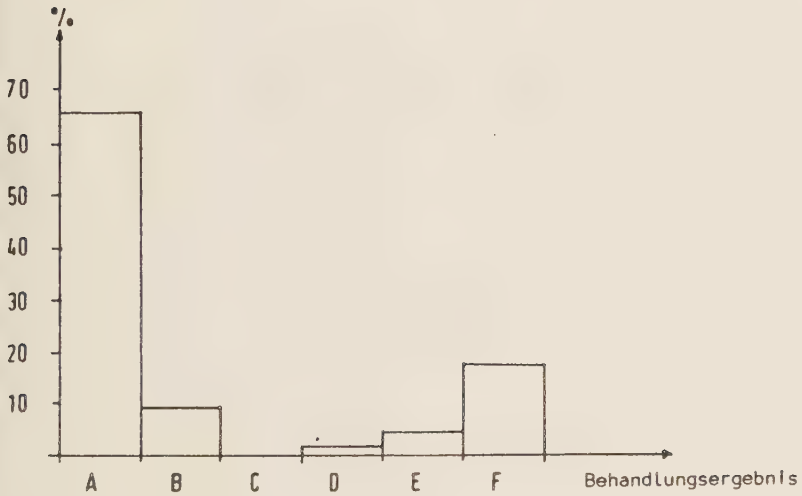


Abbildung 13

36 Viertel (66,7%) konnten nach der Behandlung mit dem Prüfpräparat als vollständig geheilt angesehen werden. 5 Viertel zeigten geringgradige Erhöhung des Schalm-Testes, ohne Flockenbildung oder Verlust des Milchcharakters (9,2%). Die Beurteilung "Heilung" konnten somit 41 Viertel (75,9%) in Anspruch nehmen. 1 Viertel hatte das Ergebnis "subklinische Mastitis" (1,8%), 2 Viertel (3,7%) zeigten auffällige Veränderungen hinsichtlich des Parenchyms, Sekretes oder/und SMT-Wertes. 10 Viertel bedurften einer Behandlungsumstellung im Sinne der oben erläuterten Indikationsstellung. Somit ergibt sich bei 18% der Fälle für das Prüfpräparat eine Wertung als "Therapieversager".

4.37. BEHANDLUNGSERGEBNIS - VERGLEICHSPRÄPARAT:

Tabelle 40

Behandlungsergebnis	Anzahl - Viertel	Prozent
A	24	42,85
B	6	10,70
C	2	3,60
D	1	1,80
E	8	14,30
F	15	26,75
Gesamt	56	100,0

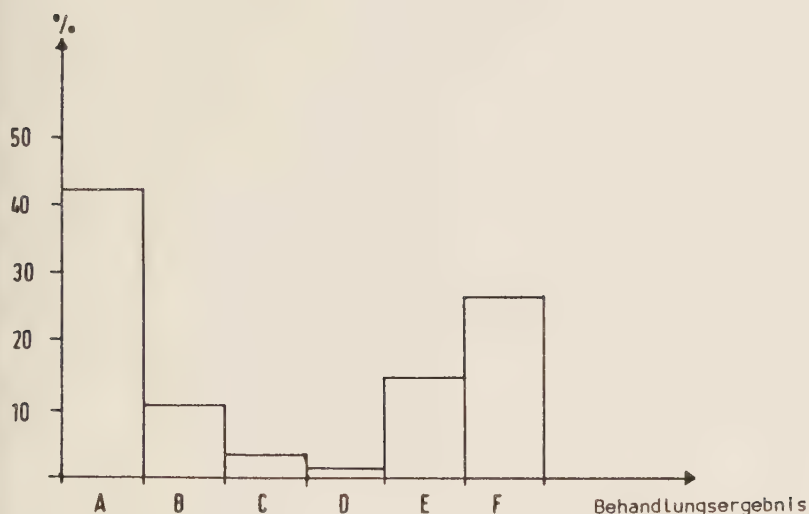


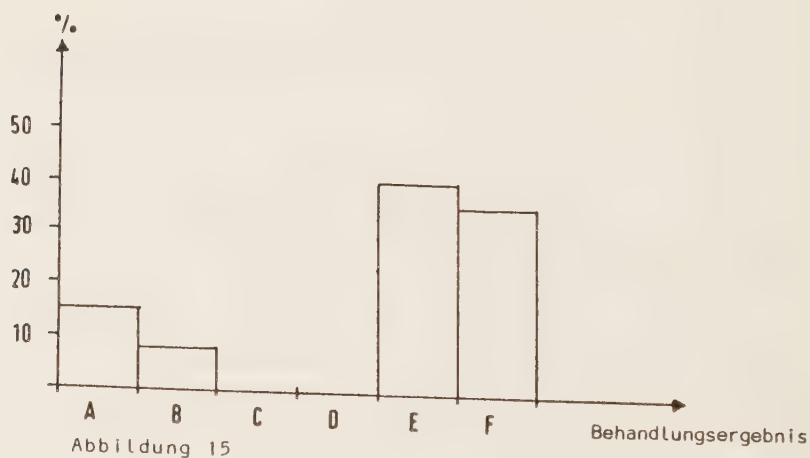
Abbildung 14

24 Viertel (42,8%) wurden nach Behandlung mit den Vergleichspräparaten als "geheilt" befunden. 6 Viertel (10,7%) fielen mit geringgradig erhöhten Schalm-Test-Werten auf. 2 Viertel (3,6%) waren bakteriologisch positiv (gleicher Erreger wie bei Erstbehandlung). 1 Viertel (1,8%) war bakteriologisch positiv mit gleichzeitiger Erhöhung des Schalm-Mastitis-Testes. 8 Viertel (14,3%) waren hinsichtlich Veränderungen des Parenchyms, SMT-Testes und Sekretes auffällig. 15 Viertel (26,75%) mußten in der Behandlung umgestellt und als "Therapieversager" gewertet werden. Insgesamt als geheilt konnten in dieser Gruppe 30 Viertel (53,5%) angesehen werden.

4.38. BEHANDLUNGSERGEBNIS - BEHANDLUNGSUMSTELLUNGEN:

Tabelle 41

Behandlungsergebnis	Anzahl Viertel	Prozent
A	4	16
B	2	8
C	-	-
D	-	-
E	10	40
frühzeitiger Abgang	9	36
Gesamt	25	100



Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß nach erfolgter Behandlungsumstellung 4 Viertel (16%) noch zur vollständigen Ausheilung kamen und 2 Viertel (8%) nur durch leicht erhöhten SMT auffällig waren. 10 Viertel (40%) zeigten massive Veränderungen im Sinne der oben erläuterten Erscheinungen,

9 Viertel (36%) erlaubten keine Kontrolluntersuchungen mehr, bei 2 Vierteln nach Verenden der Tiere, bei den restlichen 7 Vierteln wurden die Tiere nach Ablauf der Wartezeit der Schlachtung zugeführt.

Hinsichtlich des Behandlungserfolges konnten in der Prüfgruppe 75,9% geheilte Viertel und in der Vergleichsgruppe 53,5% geheilte Viertel festgestellt werden. Eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied in den Behandlungsergebnissen ($p < 0,05$). Der Vergleich erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test.

4.39. GEMEINSAME ÜBERSICHT " BEHANDLUNGSERGEBNIS " :

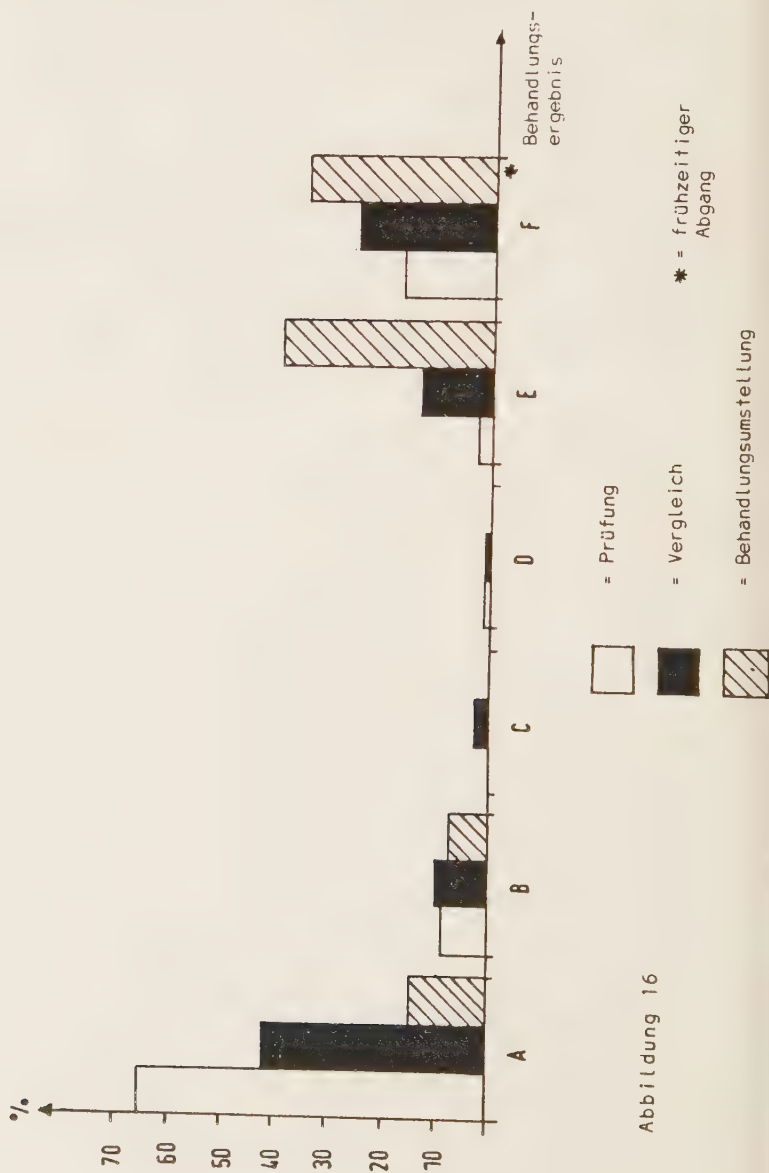


Abbildung 16

4.40. BEHANDLUNGSERGEBNIS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ERREGERART (PRÜFUNG/VERGLEICH):

Tabelle 42

Gruppe	E.coli / Coliforme		Strepto- kokken		Staphylo- kokken		Mikro- kokken		C. pyoge- nes		Pseudo- monas		Hefen		Staphylok. / Coli		Sterile Proben		Summe		Gesamt
	PR	VG	PR	VG	PR	VG	PR	VG	PR	VG	PR	VG	PR	VG	PR	VG	PR	VG	PR	VG	
A	14	5	6	9	4	1	1	1	1	-	1	-	-	1	9	7	36	24		60	
B	1	2	-	1	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	5	6		11	
C	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2		2	
D	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	1		2	
E	1	3	-	-	-	2	-	-	-	1	-	-	-	-	1	2	2	8		10	
F	3	13	-	-	2	2	-	-	-	1	-	1	-	-	3	-	10	15		25	
Gesamt	19	23	6	11	8	9	1	1	2	1	2	-	-	-	15	10	54	56		110	

Prüfung = PR
Vergleich = VG

Vollständige Heilung bzw. klinisch-bakteriologische Heilung war in der Gruppe der "Coliformen" in der Prüfgruppe bei 15 Vierteln, in der Vergleichsgruppe bei 7 Vierteln zu beobachten. Ein Fall in der Prüfgruppe und 3 Fälle in der Vergleichsgruppe waren als chronische Mastitis zu bewerten. Bei 3 Vierteln mußte in der Prüfgruppe, bei 13 Fällen in der Vergleichsgruppe die Behandlung umgestellt werden.

In der Gruppe "Streptokokken" waren als Ergebnis der Prüfgruppe 6 Viertel vollständig ausgeheilt, als Ergebnis der Vergleichsgruppe 9 Viertel vollständig, 1 Viertel klinisch-bakteriologisch und ein Viertel klinisch ausgeheilt.

Vollständige Heilung bzw. klinisch-bakteriologische Heilung war in der Gruppe der "Staphylokokken" in der Prüfgruppe bei 6 Vierteln, in der Vergleichsgruppe bei 3 Vierteln zu beobachten. In der Vergleichsgruppe zeigte 1 Viertel eine nur "klinische Heilung", 1 Viertel eine "subklinische Mastitis" und 1 Viertel eine "chronische Mastitis". Bei jeweils 2 Vierteln, sowohl in der Prüfgruppe, als auch in der Vergleichsgruppe, mußte die Behandlung umgestellt werden.

Vollständige Heilung bei jeweils einem Viertel in beiden Gruppen war bei den Mikrokokken zu verzeichnen.

In der Gruppe "C. pyogenes" kam ein Viertel zur vollständigen Aushellung, ein Viertel erforderte eine Behandlungsumstellung. In der Vergleichsgruppe zeigte ein Viertel deutliche klinische Veränderungen.

In der Gruppe "Pseudomonas" heilte ein Viertel vollständig aus, ein Viertel bedurfte der Behandlungsumstellung.

Vollständige Heilung in der Gruppe "Hefen" war bei einem Viertel in der Vergleichsgruppe zu beobachten.

Die Behandlung einer Mischinfektion (Staphylokokken/Coli) hatte in der Prüfgruppe als Ergebnis: "subklinische Mastitis".

In der Gruppe "sterile Proben" waren 11 Viertel in der Prüfgruppe und 8 Viertel in der Vergleichsgruppe als "geheilt" zu betrachten.

Das Ergebnis "chronische Mastitis" hatten in der Prüfgruppe ein Viertel und in der Vergleichsgruppe 2 Viertel. Bei 3 Vierteln mußte in der Prüfgruppe die Behandlung umgestellt werden.

4.41. BEHANDLUNGSERGEBNIS IN ABHÄNGIGKEIT VON DER ERREGERART (BEHANDLUNGSUMSTELLUNG):

Tabelle 43

Gruppe	Colliforme	Streptok.	Staphylok.	Mikrok.	C.pyog.	Pseudom.	Sterile	Gesamt
A	1	-	-	-	-	-	3	4
B	2	-	-	-	-	-	-	2
C	-	-	-	-	-	-	-	-
D	-	-	-	-	-	-	-	-
E	7	-	2	-	1	-	-	10
F*	6	-	2	-	-	1	-	9
Gesamt	16	-	4	-	1	1	3	25

F = vorzeitiger Abgang

Vollständige Heilung bzw. klinisch-bakteriologische Heilung war in der Gruppe der "Colliformen" bei 3 Vierteln, in der Gruppe der "Sterilen Proben" ebenfalls bei 3 Vierteln zu beobachten. Deutliche klinische Veränderungen zeigten in der Gruppe der "Colliformen" 7 Viertel, in der Gruppe der "Staphylokokken" 2 Viertel und in der Gruppe "C. pyogenes" ein Viertel. Zum vorzeitigen Abgang kam es bei 6 Vierteln mit colliformen Keimen, 2 Vierteln mit Staphylokokken und einem Viertel mit *Pseudomonas aeruginosa*.

4.42. THERAPIEERGEBNIS IN ABHÄNGIGKEIT VOM BEHANDLUNGSBEGINN:

Tabelle 44

Behandlungs- beginn Stunden	Prüfpräparat						Gesamt
	A	B	C	D	E	F	
bis 12 Std.	20	2	-	-	-	2	24
" 24 Std.	16	3	-	1	-	6	26
" 36 Std.	-	-	-	-	2	2	4
" 48 Std.	-	-	-	-	-	-	-
Gesamt	36	5	-	1	2	10	54

Tabelle 45

Behandlungs- beginn- Stunden	Vergleichspräparat						Gesamt
	A	B	C	D	E	F	
bis 12 Std.	17	3	1	-	3	4	28
" 24 Std.	6	3	1	1	4	8	23
" 36 Std.	1	-	-	-	-	3	4
" 48 Std.	-	-	-	-	1	-	1
Gesamt	24	6	2	1	8	15	56

Bei Behandlungsbeginn innerhalb von 12 Stunden konnten mit dem Prüfpräparat 20 Viertel vollständig geheilt werden.

2 Viertel zeigten geringgradig erhöhten Schalmtestwert. Bei 2 Vierteln mußte die Behandlung umgestellt werden. In der Vergleichsgruppe konnten insgesamt 20 Viertel als geheilt bezeichnet werden. Ein Viertel war nur klinisch geheilt, 3 Viertel ergaben eine chronische Mastitis und bei 4 Vierteln mußte die Behandlung umgestellt werden.

Bis 24 Stunden konnten in der Prüfgruppe 19 Viertel als geheilt beurteilt werden, wohingegen in der Vergleichsgruppe nur 9 Viertel geheilt waren. Dabei mußte die Behandlung im Falle der Prüfgruppe 6mal und im Fall der Vergleichsgruppe 8mal umgestellt werden.

Wurde die Behandlung erst nach 36 Stunden eingeleitet, ergab sich als Behandlungsergebnis für das Prüfpräparat zweimal eine chronische Mastitis. In der Vergleichsgruppe konnte 1 Viertel vollständig geheilt werden. 2 Fälle der Prüfgruppe und 3 Fälle der Vergleichsgruppe wurden als "Therapieversager" gewertet.

Ein Fall wurde erst nach 48 Stunden mit dem Vergleichspräparat behandelt: das Ergebnis war eine chronische Mastitis.

5. D I S K U S S I O N:

In der vorliegenden Untersuchungsreihe hat sich gezeigt, daß prädisponierende Faktoren für das Zustandekommen einer akuten Mastitis eine Rolle spielen.

Der resistenzmindernde Einfluß der hohen Milchleistung für das Zustandekommen akuter Mastitiden konnte bestätigt werden. Von 100 Patienten wiesen nur 6 Kühe eine geringere Leistung, unter 10 kg pro Tag, auf, dagegen hatten 79 Kühe eine Leistung zwischen 11 und 20 kg und 15 Kühe eine sehr gute Milchleistung mit über 21 kg pro Tag aufzuweisen.

Diese Feststellung wird durch die Erhebung des Laktationsstadiums bekräftigt. Mit zunehmender Laktationsdauer war eine kontinuierliche Abnahme der Häufigkeit feststellbar. Entsprechend den Mitteilungen in der Literatur traten im ersten Drittel der Laktation, im Frischmelkstadium, 57 % aller akuten Mastitiden auf. Relativ gering erscheinen die Erkrankungsfälle im Trockenstadium mit einem Patienten und mit 9 Patienten in den ersten zwei Wochen post partum. Dies mag zum einen dadurch erklärt werden, daß der Anteil an *C. pyogenes* als mutmaßlicher Auslöser der akuten Mastitis mit 2,7 % sehr niedrig liegt, daß ein Großteil der Betriebe einen regelmäßigen Einsatz von "Trockenstellern" handhabt und zum anderen, daß in die Aufnahme der Untersuchungen nur Mastitiden Eingang fanden, die der "akuten parenchymatösen Mastitis" nach DIERNHÖFER (1950) entsprachen. Wenn auch keine vollständige Erhebung über die Dauer eines ganzen Jahres ausgeführt wurde, so ist doch eine deutliche Häufung der Mastitisfälle in den Sommermonaten Juli, August mit 67 % der Erkrankungsfälle zu verzeichnen. Diese Untersuchungen können den Schluß zulassen, daß Hochlaktation in den Sommermonaten für die Kühe ein erhöhtes Risiko darstellen.

Übereinstimmend mit den Ergebnissen früherer Untersuchungen über akute Mastitiden konnte eine deutlich stärkere Beteiligung der Hinterviertel mit 62,7 % im Vergleich zu den Vordervierteln mit 37,3 % gefunden werden. Die erhöhte Anfälligkeit der Hinterviertel dürfte durch ein Zusammenwirken exo- und endogener Faktoren (vermehrte Verschmutzung, häufigere Traumatisierung, höhere Milchleistung und größere Oberfläche) zustande kommen. In der Mehrzahl der Fälle war nur ein Viertel akut erkrankt, nur bei 10 Patienten waren 2 Viertel betroffen.

Von 110 erkrankten Vierteln war bei 10 Vierteln eine frühere Zitzenverletzung vorgelegen. Diese relativ geringe Anzahl mag dadurch erklärt werden, daß die Stallhygiene im allgemeinen als mittelmäßig bis gut zu bezeichnen war, somit die Ställe in den wenigsten Fällen überbelegt waren.

In allen Fällen war das Allgemeinbefinden der Kühe gestört, 20 % der betroffenen Tiere wiesen eine (noch) geringgradige Störung des Allgemeinbefindens auf, verbunden mit einer Erhöhung der Körpertemperatur und einer deutlichen Veränderung des betroffenen Viertels. Euterentzündungen, die mit schwerwiegenden bzw. bedrohlich erscheinenden Allgemeinstörungen einhergingen machten 23 % aller Erkrankungen aus.

In 98 % der Fälle war die Körpertemperatur erhöht, in 19 % der Fälle lag die Körpertemperatur über $41,1^{\circ}\text{C}$. In der Mehrzahl der Fälle bestand gestörte Futteraufnahme (51%) oder völlige Futterverweigerung (46%). Bei 12 Tieren hatte der Kot wässrige Konsistenz, wobei nur in 8 Fällen eine gleichzeitige "Colimastitis" nachgewiesen wurde. 19 Tiere zeigten zu Beginn der Behandlung Muskelzittern und 4 Patienten wurden "Festliegend" angetroffen.

Die erkrankten Euterviertel zeigten ausnahmslos die Erscheinungen einer akuten Entzündung, wobei 68 % der Fälle hochgradige Schwellungen aufwiesen. Allerdings war nur in 29 % der Fälle der Milchcharakter völlig verloren gegangen und der Schalm-Mastitistest in 5,4 % nur schwach positiv. Diese Untersuchungsbefunde sind möglicherweise dadurch zu erklären, daß 47 % der akuten Mastitiden innerhalb von 12 Stunden nach Erkennung des Krankheitsbeginns durch den Tierhalter einer tierärztlichen Behandlung unterzogen wurden, 44 % der Fälle kamen zwischen 12 und 24 Stunden zur Behandlung. Bis zu diesem Zeitpunkt bestehen noch gute Chancen für einen Therapieerfolg. Ein Großteil der Landwirte ist durch langjährige Aufklärungsarbeit in dieser Praxis über die besonderen Gefahren der akuten Euterentzündung unterrichtet. Nur 9 Fälle mit einer Krankheitsdauer von mehr als 24 Stunden konnten in diesen Untersuchungen registriert werden. Diese verschleppten Fälle sind als prognostisch ungünstig zu bezeichnen. In der gesamten Literatur herrscht Einigkeit darüber, daß die Aussichten auf Wiederherstellung umso besser sind, je frühzeitiger die Behandlung erfolgt. Eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von der Erkrankungsdauer bei Behandlungsbeginn konnte festgestellt werden.

Die oftmals vertretene Meinung, daß allein "Colimastitiden" mit hoch fieberhaft gestörtem Allgemeinbefinden einhergehen und das Sekret den Milchcharakter vollständig verloren hat, ist in dieser Untersuchung nicht zuzustimmen. Diese schweren Erkrankungen wurden auch durch grampositive Kokken und andere Erreger verursacht.

Das Ergebnis der bakteriologischen Untersuchung der Sekretproben zeigte *E. coli* bzw. coliforme Keime mit einer Beteiligung von 38,2 %. Staphylokokken und Streptokokken waren in jeweils 15,5 % der Fälle nachzuweisen. In den Literaturangaben bestehen unterschiedliche Meinungen über den pro-

zentualen Anteil von coliformen Keimen. So schwanken die Angaben von 66,9 % (KALICH, 1958) bis 10,7 % (ROTTERS, 1979). *E. coli* lag zwar übereinstimmend mit den Untersuchungsergebnissen von WALSER und Mitarbeiter (1972) an erster Stelle der Erreger, zeigte aber im Absolutwert eine deutlich niedrigere Häufigkeit, als der Anteil von *E. coli* mit durchschnittlich 54,9 % bei WALSER und Mitarbeiter (1972). Das Ergebnis des prozentualen Anteils der Staphylokokken (15,5%) deckt sich mit den Untersuchungen von MÜLLER und BERCHTOLD (1979), die in 16 % der Fälle Staphylokokken nachweisen konnten.

Mikrokokken bzw. *Pseudomonas* waren in jeweils 1,8 %, *C. pyogenes* in 2,7 %, Hefen und Mischinfektionen in jeweils 0,9 % der Fälle vertreten. In 22,7 % der Fälle konnten keine Erreger nachgewiesen werden. Diese bakteriologisch negativen Mastitiden unterschieden sich im klinischen Bild nicht von denen mit bakteriologisch positiven Befund. Eine Erklärung für den relativ hohen Anteil steriler Proben kann darin liegen, daß in 20 % der Fälle Vorbehandlungen durch den Tierbesitzer durchgeführt wurden. Mit eingeschlossen in diese Prozentzahl sind Fälle, bei denen an der Glaubwürdigkeit des Besitzers gezweifelt werden konnte, noch keine Vorbehandlung vorgenommen zu haben. In einigen Fällen wurde nachweislich noch kurz vor Eintreffen des Tierarztes ein Euterinjektor in die erkrankte Milchdrüse appliziert.

Weitere Erklärungen für den hohen Prozentsatz steriler Proben könnten darin gesehen werden, daß es bekannt ist, daß gerade aus stark veränderten eitrigen Sekreten der Keimnachweis erschwert sein kann, wenn die Mikroorganismen in Zellhaufen, und Detritusmassen eingeschlossen sind. Es ist ferner denkbar, daß die akuten Mastitiden durch Viren, Mykoplasmen und Anaerobier verursacht werden. Nicht auszuschließen ist nach Ansicht von SAID (1973), daß die akute Mastitis

als Erkrankung im Sinne einer Allergie interpretiert werden kann, oder nach Ansicht SCHIPPERS (1967) eine allergische Manifestation auf das freigesetzte Endotoxin bei Colimastitiden darstellt.

Nach der von AEHNELT (1955) aufgestellten Forderung, daß ein Wechsel in der Behandlung dann vorzunehmen ist, wenn etwa 24 Stunden nach Behandlungsbeginn noch keine wesentliche Besserung im Allgemeinzustand oder im Befund des erkrankten Viertels eingetreten ist, wurde auch in dieser Untersuchungsreihe verfahren. In der Prüfgruppe mußte bei 7 Patienten (10 Viertel) die Behandlung umgestellt werden. Als auslösende Erreger konnten dabei dreimal *E. coli* bzw. coliforme Keime, zweimal Staphylokokken und jeweils einmal *Pseudomonas* und *C. pyogenes* nachgewiesen werden. 3 Proben waren ohne bakteriologischen Befund. In der Vergleichsgruppe war bei 13 Patienten (15 Viertel) eine Behandlungsumstellung erforderlich, und zwar bei 13 Colimastitiden und 2 Staphylokokkenmastitiden.

Der Heilungsverlauf der akut entzündeten Viertel wurde am 14. und 42. Tag nach Behandlungsbeginn untersucht. Der Palpationsbefund war in der Prüfgruppe bei 38 (KI) bzw. 39 (KII) Vierteln "feinkörnig weich", gegenüber 28 (KI) bzw. 30 (KII) Vierteln in der Vergleichsgruppe. Den Palpationsbefund "diffus verhärtet mit Schwellung" hatte in der Prüfgruppe 1 (KI) Viertel und in der Vergleichsgruppe 8 (KI) bzw. 7 (KII) Viertel. Ein höherer Anteil an palpatorisch unauffälligen Vierteln konnte in der Prüfgruppe gegenüber der Vergleichsgruppe sowohl in der Kontrolluntersuchung KI ($p < 0,05$) als auch in der Kontrolluntersuchung KII ($p < 0,01$) statistisch abgesichert werden (Chi-Quadrat-Test).

Die grobsinnliche Normalisierung des Eutersekretes zeigte sich für die Prüfgruppe bei 40 Vierteln. Lediglich bei

2 Sekretproben wurden Abweichungen hinsichtlich einwandfreier Beschaffenheit verzeichnet. 27 Sekretproben der Vergleichsgruppe zeigten in der I. Kontrolluntersuchung und 32 Sekretproben in der II. Kontrolluntersuchung "Milchcharakter". Veränderungen im pathologischen Sinne konnten bei 5 (KI) bzw. 8 (KII) Sekretproben gefunden werden. Das bessere Behandlungsergebnis bezüglich der Normalisierung des Eutersekretes in der Prüfgruppe konnte nur für die Kontrolluntersuchung KII statistisch gesichert werden ($p < 0,01$).

Die Normalisierung der Schalmtestwerte brachte zum Zeitpunkt der Kontrolle KI weder in der Prüfgruppe noch in der Vergleichsgruppe besonders überzeugende Heilungsquoten. Dies mag aber nicht verwundern, da aus Literaturangaben bekannt ist, daß aus klinisch geheilten Vierteln noch Wochen nach Abklingen der akuten Entzündung in der Milch hohe Zellzahlen nachweisbar sind. Bei der Kontrolluntersuchung KII zeigten sich im Vergleich zur Kontrolluntersuchung KI deutlich bessere Ergebnisse. Ein Vergleichsweise höherer Anteil an tolerierbaren Werten in der Prüfgruppe konnte gegenüber der Vergleichsgruppe statistisch gesichert werden ($p < 0,05$).

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung KI konnten in der Prüfgruppe in 14 Vierteln Erreger nachgewiesen werden (2 Viertel mit Staphylokokken, 4 Viertel mit Streptokokken, 7 Viertel mit Mikrokokken und 1 Viertel mit Hefen). Allerdings wurde nur in 2 Vierteln (Staphylokokken) die gleiche Erregerart, wie zu Behandlungsbeginn festgestellt. Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung KII waren noch 11 Sekretproben bakteriologisch positiv, mit 1 Probe (Staphylokokken), die die gleiche Erregerart wie zu Beginn der Behandlung aufwies.

In der Vergleichsgruppe waren sowohl in der I. Kontroll-

untersuchung als auch in der zweiten Kontrolluntersuchung jeweils 11 Sekretproben bakteriologisch auffällig (E. coli, Staphylokokken, Streptokokken, Mikrokokken). Jeweils 2 (K1) bzw. 4 (K11) Proben enthielten erneut den gleichen Erreger, wie zu Behandlungsbeginn. Bei diesem Untersuchungsergebnis gilt zu bedenken, daß klinisch gesunde Viertel mit fakultativ euterpathogenen Keimen besiedelt sein können.

Die mit dem Prüfpräparat behandelten akuten Mastitiden konnten in 66,7 % vollständig ausgeheilt werden. 9,25 % der Viertel zeigten lediglich eine noch tolerierbare Erhöhung des Schalmtestwertes. Als "geheilt" wurde eine Mastitis dann befunden, wenn das Viertel keine oder nur eine geringe Erhöhung des Zellgehaltes der Milch aufwies, wenn der gleiche Erreger wie zu Beginn der Behandlung nicht mehr nachweisbar war und das Viertel eine klinische Ausheilung, bezogen auf Kontrolluntersuchung K1 und/oder K11 erkennen ließ. Bezüglich der Bewertung Schalm-Test- oder +/- ist zu erwähnen, daß diese Differenzierung der subjektiven Einschätzung des Untersuchers unterliegt und daß allgemein die Bewertung +/- in noch tolerierbaren Grenzen liegt.

Der Therapieerfolg wurde demnach nicht, wie von vielen anderen Autoren, allein nach den klinischen Symptomen gemessen, sondern unter Berücksichtigung einer bakteriologischen und zytologischen Normalisierung.

Die Wiederherstellung der Milchleistung wurde zur Bewertung des Therapieerfolgs gleichfalls berücksichtigt, allerdings waren dabei die Angaben der Tierbesitzer recht ungenau. Insgesamt zeigte sich eine Korrelation zwischen klinisch-bakteriologisch-zytologischer Heilung und Erreichung der ursprünglichen Milchleistung.

In der Vergleichsgruppe konnten insgesamt 53,5 % der Viertel als geheilt angesehen werden, wovon 10,7 % einen geringgradig erhöhten Schalmtestwert aufwiesen. 1,85 % der Viertel in der Prüfgruppe ergaben als Behandlungsergebnis eine subklinische Mastitis und 3,7 % eine chronische Mastitis. Demgegenüber erbrachten die Untersuchungen in der Vergleichsgruppe bei 3,6 % der Viertel eine nur klinische Heilung, bei 1,8 % eine subklinische Mastitis und bei 14,3 % eine chronische Mastitis.

In der Prüfgruppe mußte bei 10 Vierteln (18,5%) und in der Vergleichsgruppe bei 15 Vierteln (26,7%) die Behandlung umgestellt werden und damit die Bewertung "Therapieversager" zugrunde gelegt werden. Auffällig hoch ist der Anteil der "Therapieversager" bei den durch E. coli bzw. coliforme Keime verursachten Mastitiden in der Vergleichsgruppe. Eine Erklärung für diese Tatsache kann in den Ergebnissen der Resistenzuntersuchung gefunden werden. So waren zwar insgesamt nur 36 % der coliformen Keime gegenüber Neomycin resistent und 62 % gegenüber Ampicillin, aber bei Prüfung der coliformen Keime in der Vergleichsgruppe betrug die Resistenzquote im Falle von Neomycin 46 % und im Falle von Ampicillin 70 %. Wesentlich niedriger (5 %) lag die Resistenzrate bei einer Testung mit Colistin.

Insgesamt konnten in der Prüfgruppe 24,1 %, in der Vergleichsgruppe 46,5 % der Viertel nicht geheilt werden. Für die Prüfgruppe konnte bei 41 Eutervierteln (75,9%) ein deutlich besserer Heilungserfolg als für das Vergleichspräparat mit 53,5 % geheilten Vierteln festgestellt werden. Der Vergleich beider Gruppen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test. Der Unterschied der Behandlungsergebnisse zwischen Prüf- und Vergleichspräparat war signifikant ($p < 0,05$).

Bei Betrachtung der Therapieergebnisse unter Berücksichtigung der Ätiologie der akuten Mastitiden zeigten sich insgesamt

bei den Streptokokken, Mikrokokken und bei den bakteriologisch negativen Proben höhere Erfolgsquoten als bei den durch *E. coli* bzw. coliformen Keimen, Staphylokokken, *C. pyogenes* und *Pseudomonas* hervorgerufenen Mastitiden. Innerhalb der Gruppe der Coliformen konnte das Behandlungsergebnis für die Prüfgruppe mit 15 geheilten Vierteln und 3 Behandlungsumstellungen im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit 7 geheilten Vierteln und 13 Behandlungsumstellungen deutlich bessere Ergebnisse liefern.

Wenngleich das Ergebnis der Prüfgruppe mit 6 geheilten Vierteln und 2 Behandlungsumstellungen bei den Staphylokokken aufgrund der geringen Anzahl von Fällen kein aussagekräftiges Bild vermittelt, so gibt das Ergebnis des Resistenztestes mit insgesamt 25 % resistenten Stämmen gegenüber Ampicillin, doch einen Hinweis darauf, daß beim Prüfpräparat eine *in vitro*-Wirksamkeitslücke bei Staphylokokken besteht. Mit der Kombination Colistin, Ampicillin kann Penicillinase bildenden Staphylokokken therapeutisch nicht begegnet werden.

Die Behandlungsergebnisse der Gruppe "Behandlungsumstellung" wurden nicht in die Auswertung miteinbezogen, bestanden doch für diese Gruppe ungleich schlechtere Bedingungen.

Erwähnenswert scheint eine bei den Untersuchungen zu beobachtende Erscheinung, daß obwohl die intramuskuläre Verabreichung des Prüfpräparates auf zwei Injektionsstellen verteilt wurde, doch erhebliche Reaktionen in Form von Anschwellungen auftraten. Diese Beobachtungen konnten zwar nicht bei allen behandelten Tieren, aber doch bei einem Großteil der Patienten gemacht werden.

Aufgrund seiner klinischen Wirksamkeit hat sich die Kombination von Colistin und Ampicillin zur parenteralen und

Intramammären Anwendung einer praxisüblichen Behandlungsart der akuten Mastitis des Rindes als überlegen erwiesen und ist als gut geeignet für die Therapie der akuten Euterentzündungen des Rindes anzusehen.

6. Z U S A M M E N F A S S U N G:

=====

In einem oberpfälzer Praxisgebiet im Landkreis Schwandorf wurden in dem Zeitraum von Mai 1984 bis Dezember 1984 100 Fälle von akuter parenchymatöser Mastitis mit 110 betroffenen Vierteln erfaßt. Festgehalten wurden vor allem der Zustand des Allgemeinbefindens, der Palpationsbefund des entzündeten Viertels, die Sekretbeschaffenheit und der bakteriologische Befund.

Die Behandlungen wurden in streng alternierender Reihenfolge mit dem zu prüfenden Kombinationspräparat (Ampicillin und Colistin) und einer praxisüblichen Kombinationstherapie durchgeführt.

Kontrolluntersuchungen nach 14 und 42 Tagen dienten der Absicherung des Therapieerfolges und der vergleichenden Bewertung beider Therapieformen. Bei der bakteriologischen Untersuchung wurden in 38,2% coliforme Keime bzw. *E. coli*, 15,5% Staphylokokken, 15,5% Streptokokken, 1,8% Mikrokokken, 1,8% *Pseudomonas*, 2,7% *C. pyogenes*, 0,9% Hefen und in 0,9% Mischinfektionen festgestellt. 22,7% der Proben hatten einen negativen Befund.

Empfindlichkeitsprüfungen zeigten im Falle von *E. coli* bzw. coliformen Keimen gegenüber Colistin 5% resistente Stämme, gegenüber Ampicillin 62% resistente Stämme, 25% der untersuchten Staphylokokkenpopulationen waren gegenüber Ampicillin resistent. Bei 20 Tieren mußte aufgrund unzureichenden Heilungsverlaufs eine Behandlungsumstellung vorgenommen werden.

Bei strenger Auslegung des Begriffs "Heilung" (klinisch o.b.B., bakteriologisch o.b.B., volle Wiederherstellung der Milchleistung, Zellgehalt normal oder nur geringgradig erhöht) waren in der Prüfgruppe 75,9% der behandelten Viertel, in der Vergleichsgruppe 53,5% als geheilt zu beurteilen. 3,6% der behandelten Viertel zeigten in der Vergleichsgruppe die Bewertung "klinische Heilung". 1,85% in der Prüfgruppe und 1,8% der Viertel in der Vergleichsgruppe zeigten zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchungen eine "subklinische Mastitis". "Chronische Mastitiden" waren bei 3,7% in der Prüfgruppe und 14,3% der behandelten Viertel in der Vergleichsgruppe festzustellen. Die Behandlung mußte in der Prüfgruppe bei 18,5% und in der Vergleichsgruppe bei 26,7% der Patienten umgestellt werden.

S U M M A R Y

TREATMENT OF ACUTE MASTITIS IN CATTLE USING A COMBINATION PREPARATION OF COLISTIN AND AMPICILLIN

In a veterinary practice in the district of Schwandorf in the Upper Palatinate, 100 cases of acute parenchymatous mastitis involving 110 affected quarters, were treated in the period between May, 1984 and December, 1984. In particular, the animals' general condition, the findings on palpation of the affected quarters, the nature of the secretion, and the bacteriological findings, were recorded.

Treatment was carried out in a strictly alternating sequence using the combination preparation (Ampicillin and colistin) to be investigated or a form of combination therapy in common use in veterinary practice.

Follow-up examinations after 14 and 42 days served to reveal the results of treatment, and to permit a comparison of the two forms of treatment. The bacteriological examination revealed coliform bacteria or *E. coli* in 38,2 %, staphylococci in 15,5 %, streptococci in 15,5 %, micrococci in 1,8 %, *Pseudomonas* in 1,8 %, *C. pyogenes* in 2,7 %, yeasts in 0,9 %, and mixed infections in 0,9 %. 22,7 % of the samples investigated proved to be negative.

Sensitivity tests revealed that 5 % of the strains of *E. coli* or coliform bacteria were resistant to colistin, while 62 % of the strains were resistant to Ampicillin; 25 % of the staphylococci populations investigated

were resistant to Ampicillin. In 20 animals, an inadequate response to healing made it necessary to change the form of treatment.

On the basis of a strict interpretation of the term "healing" (clinically NAD, bacteriologically NAD, complete restitution of milk production, cell content normal or only slightly elevated), 75,9 % of the treated quarters in the test group, and 53,5 % of those in the control group, were classified as healed. In the control group, 3,6 % of the treated quarters were adjudged to show "clinical healing". 1,85 % of the quarters in the test group, and 1,8 % of those in the control group revealed "subclinical mastitis" at follow-up. "Chronic mastitis" was established in 3,7 % of the quarters in the test group, and in 14,3 % of those of the control group. Treatment had to be changed in 18,5 % of the animals in the test group, and in 26,7 % of those in the control group.

- AEHNELT, E. und D. KRAUSE (1955): Zur Colimastitis beim Rind.
Dtsch. tierärztl. Wschr., 62, 211-216
- ANDERSON, K.L., A.R. SMITH, B.K. GUSTAFSSON, S.L. SPAHR und H.L. WHITMORE (1982): Diagnosis and treatment of acute mastitis in a large dairy herd.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 181, 690-693
- BAIER, W., J. KALICH und H. KRIEGER (1954): Beitrag zur Ätiologie der Colimastitis.
Zbl. Vet. Med., 1, 265-274
- BALLA, W., C. BAUMANN, H. FRIEB (1980): Gezielte Therapie bei Kühen mit akuter Mastitis nach klinischer Untersuchung mit Resistenztest und Keimartbestimmung.
Tierärztl. Umsch., 35, 93-101
- BARTHMANN, K. (1974): Antimikrobielle Chemotherapie.
Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
- BAUMGARTNER, W. (1983): Akute gangränöse Mastitis beim Rind.
D. Prakt. Tierarzt, 64, 1014-1017
- BECK, G. (1969): Mastitisdiagnose als Voraussetzung für den Erfolg einer Behandlung.
Dtsch. Tierärzteblatt, 17, 213-214
- BERCHTOLD, M. und E. GRÜNERT (1977): Tierärztliche Geburtshilfe und Gynäkologie in Frage und Antwort.
F. Enke-Verlag, Stuttgart
- BERTSCHINGER, H. U., R. SCHWEIZER und H. J. SCHOLER (1964): Hefen als Mastitiserreger beim Rind.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 106, 183-192
- BIEBER, E. (1967): Erhebungen über die akute Mastitis des Rindes in einem unterfränkischen Praxisbereich.
Vet. Med. Diss., München
- BRAMLEY, A. J. (1976): Variation in the susceptibility of lactating and non-lactating bovine udders to infection when infused with E. coli.
J. Dairy Res., 43, 205-211

- BRUNNER R. und G. MACHEK. (1962): Die Antibiotika.
Verlag Hans Carl, Nürnberg
- BRUNNER, H.P. (1969): Antibiotikaaanwendung am Euter In
Prophylaxe und Therapie.
D. Prakt. Tierarzt, 50, 265-266
- DAVIDSON I.N., I.G. BABISH und G.H. DUNNY (1982): Bovine
mastitis: antimicrobial resistance patterns.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 180 (2), 153-155
- DIERNHOFER, K. (1950): Diagnostik der Euterentzündung.
Wien. Tierärztl. Mschr., 37, 809-866
- DIERNHOFER, K. (1954): Euteramputation zum indirekten Nach-
weis der Toxineinwirkung an zwei schweren Mastitis-
fällen.
Wien. Tierärztl. Mschr., 41, 593-597
- DU PREEZ, I.H. und A.S. GREEFF (1982): Pathology of the
bovine udder parenchyma caused by asporogenous
obligate anaerobic bacteria isolated from
cases of bovine mastitis.
J.S. Afr. Vet. Assoc., 53 (3), 157-159
- DU PREEZ J.H., A.S. GREEFF und U. KRAFT (1983): The effect
of Lincomycin-Neomycin treatment on experimental
anaerobic bacterial bovine mastitis.
J.S. Afr. Vet. Assoc., 54(4), 243-245
- EBERHART, R.J. (1977): Coliform Mastitis.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 170, 1160-1163
- FEY, H. und H. STÜNZI (1958): Coli-Mastitis und Coli-Nekro-
toxin.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 100, 325-329
- FIEBINGER, E. und U. SPIELBERGER (1963): Klinische Erfahrungen
mit Supramycin bei akuten Mastitiden des Rindes.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 76, 367-369
- FORTH, W. D. HENSCHLER und W. RUMMEL (1980): Allgemeine
und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
3. Aufl., Bibliographisches Institut, Wissenschafts-
verlag, Mannheim, Wien, Zürich
- FRIMMER, M. (1977): Pharmakologie und Toxikologie.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart, New York

- GIRNDT, C. (1970): Ein Beitrag zum Mastitisproblem.
Tierärztl. Umsch., 25, 528-534
- GEDEK, W. (1968): Die Staphylokokkenmastitis bei Haustieren.
Habilitationsschrift, Tierärztliche Fakultät
München, Gustav-Fischer-Verlag, Jena
- GEDEK, W. (1975): Verbesserung der Therapie akuter Mastitiden durch Resistenzuntersuchungen in eigener Praxis.
D. Prakt. Tierarzt, 56, 70-72
- GEDEK, W. (1983): Antibiotikamilchspiegel nach Euterbehandlungen als Orientierungshilfe für die Therapie.
D. Prakt. Tierarzt, 3, 214-221
- GEDEK, W. (1984): Chemotherapeutika-Resistenz gramnegativer Mastitisserreger.
Tierärztl. Umsch., 39, 513-518
- GLÄTTLI, H.R. (1961): Euterkrankheiten des Rindes.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 103, 140-151
- GLOOR, H.F. (1966): Probleme der Rindermastitis.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 108, 1-13
- GÖTZE, R. (1951): Zur Bekämpfung der Euterentzündungen des Rindes.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 58, 198-205, 213-215
- GRUNERT, E. und U. WEIGT (1964): Beitrag zur Klebsiellennmastitis beim Rind.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 77, 116-120
- HAMANN, J. (1984): Orientierende Untersuchungen zur Behandlung akuter E. coli-Mastitiden mit Polymyxin B.
Institut für Hygiene der Bundesanstalt für Milchwissenschaft, Kiel
- HAVELKA, B. (1974): Sensibilität von Streptococcus agalactiae und Staphylococcus aureus gegenüber Antibiotika in der CSSR im Jahr 1974.
Vet. Med. Praha., 20(48), 455-461, zit. Landwirtsch. Zbl. IV, 1976, 08-0580
- HEIDRICH, H.J. (1959): Zur therapeutischen Prognose der akuten Mastitis.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 72, 159-161

- HEIDRICH, H.J. (1965): Diagnose und Therapie der Mastitis.
D. Prakt. Tierarzt, 46, 99-102
- HEIDRICH, H.J. und F. KELCH (1956): Zur Ätiologie der akuten Mastitis des Rindes.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 69, 357-359
- HEIDRICH, H.J. und W. RENK (1963): Krankheiten der Milchdrüse bei Haustieren.
Paul Parey Verlag, Berlin, Hamburg
- HEIDRICH, H.J. und H. ROTERS (1979): Doppelblindversuch über den Wert einer Tomanol^R-Zusatztherapie bei der akuten Mastitis des Rindes.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 86, 473-476
- HEMAUER, G. (1982): Ein Beitrag zur intramammären Behandlung der akuten Mastitis des Rindes mit Trimethoprim/Sulfonamid.
Vet. Med. Diss., München
- HENSCHELCHEN, O. und K. WALSER (1983): Antibiotika-Konzentration in der Milch nach intramammärer Applikation in Abhängigkeit vom Melkintervall
Tierärztl. Umsch., 38, 83-85
- IMMER, I. (1965): Klinischer und experimenteller Beitrag zur Pilzmastitis beim Rind.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 107, 206-209
- JENNY, E. (1973): Zur Pharmakologie von Mastitis-Medikamenten.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 115, 345-356
- KAISER, H. (1975): Praxiserfahrungen mit Entamydol bei akuten Mastitiden des Rindes.
Tierärztl. Umsch., 30, 31-32
- KALICH, J. (1958): Die Colimastitis des Rindes.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 65, 534-535
- KÄSTLI, D. (1963): Die Ursachen der Mastitis.
Tierärztl. Umsch., 18, 527-534
- KAUKER, E. (1955): Über Mastitis-Blastomyceten
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 68, 407-409
- KOHZ, E. (1971): Die Colimastitis des Rindes, Problem und Therapie.
Tierärztl. Umsch., 26, 536-543

- KRAMER, R. und U. WEIGT (1970): Erfolgreiche Mastitisbehandlung durch gezielte Antibiotikatherapie.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 77, 82-83
- KUNIN, C.M. und A. BUGG (1971): Binding of Polymycin Antibiotics to Tissue. The Major Determinant of Distribution and Persistence in the body.
J. Inf. Dis., 124, 394-400
- LAUERMANN, G. (1964): Ist die derzeitige Mastitistherapie auf dem richtigen Weg.
D. Prakt. Tierarzt, 35, 341-342
- LARSON, V.L., R.J. FARNSWORTH und L. BAUMANN (1981): Therapy of acute toxic mastitis.
20th Annual Meeting, National Mastitis Council, Inc. Louisville, Kentucky, USA, February 15-18, 168-173
- LEUENBERGER, W., J. MARTIG und J. NICOLET (1978): Überprüfung einer Behandlungsmethode für akute Mastitiden beim Rind.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 91, 41-45
- LOTAN, E. (1970): Observations on the aetiology, course and management of acute bovine mastitis.
Refuah. Vet. 27, 101-111
- MAYER, J. (1970): Erhebungen über die akute Mastitis des Rindes in einem niederbayerischen Praxisgebiet.
Vet. Med. Diss., München
- MC DONALD, J.S., T.J. MC DONALD und A.J. ANDERSON (1977): Antimicrobial sensitivity of aerobic gram-negative rods isolated from bovine udder infections.
Amer. J. Vet. Res., 38, 1503-1507
- MEHNERT, B., K. ERNST und W. GEDEK (1964): Hefen als Mastitis-erreger.
Zentbl. f. Vet. Med., Reihe A, 11, 96-121
- MERCER, H.D. und R.H. TESKE (1977): Special considerations for the development of drugs for acute clinical mastitis.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 170, 1190-1193

- MERCK, C.C. (1976): Stand der Mastitistherapie und -prophylaxe.
Tierärztl. Prax., 4, 7-18
- MOORE, G.A. und L.E. HEIDER (1984): Treatment of mastitis.
Vet. Clin. North. Am. (Large Anim. Pract.),
6, 323-333
- MÜLLER, R. und M. BERCHTOLD (1978): Beziehungen zwischen dem
klinischen Verlauf von Mastitiden und der Anti-
biotikaresistenz der Erreger.
Fortschritte der Veterinärmedizin, Heft 28: 12.
Kongressbericht, 233-236
- MÜLLER, R. und M. BERCHTOLD (1979): Behandlungsergebnisse
bei akuten Mastitiden des Rindes.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 121, 15-22
- MÜLLER, R. und M. BERCHTOLD (1980): Häufigkeit, Erschei-
nungsbild und Erregerspektrum bei der akuten Masti-
tis des Rindes.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 122, 1-7
- MÜLLER, R. und M. BERCHTOLD (1981): Glukose-Lösung zur Ver-
besserung der Behandlungsergebnisse bei akuten
Mastitiden des Rindes.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 123, 121-127
- MÜLLER, R. und M. THALLER (1979): Antibiotikaresistenz
bei Mastitiserregern.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 121, 9-14
- NEUNDORF, R. (1960): Zur Prophylaxe und Therapie der Masti-
tis des Rindes.
Mh. Vet. Med., 15, 328-334
- NEUNDORF, R. und W. BRABANT (1963): Ergebnisse und Möglich-
keiten der pathogenetischen Therapie (Novocain-
blockade) der Mastitis des Rindes.
Mh. Vet. Med. 18, 603-610
- NICHOLLS, T.J., M.G. BARTON und B.P. ANDERSON (1981):
An outbreak of mastitis in a dairy herd due to
Pseudomonas aeruginosa contamination of dry-cow
therapy at manufacture.
Vet. Rec. 108 (5), 93-96

- OBERMAYER, S. (1981): Feldversuche mit einem Kombinationspräparat von Ampicillin und Oxacillin zur Intramammären Behandlung akuter Mastitiden des Rindes. Vet. Med. Diss., München
- OSSKO, M. und K. WALSER (1979): Doppelblindversuch über die Wirksamkeit des Kombinationspräparates Dexta-Tomanol bei akuter Mastitis und pathologischem Euterodem des Rindes sowie bei puerperaler Septikämie der Schweine.
Tierärztl. Umsch., 34, 482-488
- OSSINGA, A., P. Meyer und R.G. DIJKSTRA (1976): Coliforme Mastitis bei Niederländisch-Schwarzbunten Kühen. T. Diergeneskd., 101, 548-558, zit. Landwirtsch. Zbl., IV, 1977, 03-0554
- OTTO, H. (1982): Erfahrungen mit der Homöopathischen Therapie akuter parenchymatöser Mastitiden des Rindes. Tierärztl. Umsch., 37, 732-734
- PAAPE, M.J. und W.P. WERGIN (1977): The leukocyte as a defense mechanism.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 170, 1214-1223
- RADOSTITS, O.M. (1970): The clinical aspects of coliform mastitis in cattle.
Proc. VI. International Conference on Cattle Disease, Philadelphia 1970, 67-74
- RAUSCHER, W. (1960): Ein Beitrag zur Kasuistik der Anaerobier-Mastitis des Rindes.
Tierärztl. Umsch., 15, 154-155
- REHDER, H. (1960): Die Antibiotikaresistenz euterpathogener Staphylokokken.
Tierärztl. Umsch., 15, 120-122
- REISER, R. (1967): Erfahrungen aus der tierärztlichen Praxis in der Behandlung von Mastitiden.
Tierärztl. Umsch., 22, 583-586
- RENK, W. (1957): Beiträge zur Diagnose und Pathogenese der akuten Mastitiden.
Zbl. Vet. Med., 4, 325-340

- RENK, W. (1962): Mastitiden bei Infektionen mit *E. coli*,
Aerobacter aerogenes und *Klebsiella*.
Zbl. Vet. Med., 9, 264-281
- RIEDERER, M. (1968): Das Mastitisproblem aus der Sicht des
Praktikers.
D. Prakt. Tierarzt, 49, 307-309
- ROLLE, M. und A. Mayr (1984): Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenlehre.
5. Aufl., Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart
- ROTHERS, H. (1979): Untersuchungen im Zusammenhang mit der
akuten Mastitis des Rindes und über den Wert einer
Zusatztherapie mit Tomanol.
Vet. med. Diss., Berlin
- RÜSSE, M. (1979): Mastitis beim Trockenstellen.
Coll. vet., X, 4-5
- SABATH, L.D. (1978): Six factors that increase the activity
of antibiotics *in vivo*.
Infection 6 (Suppl.1), 67-71
- SAID, A.H. (1973): Pathogenese und Behandlung der experi-
mentellen *Escherichia-Coli*-Mastitis des Rindes.
T. Diergeneskd., 98, 387-396
zit. Landwirtsch. Zbl., IV, 1973, 12-0555
- SARAN, A. (1980): Survey on *E.coli* strains isolated from
cases of acute bovine mastitis and from cow's
environment.
*Proc. XI. International Congress on Diseases
of Cattle*, Tel-Aviv 1980; 56-61
- SIMON, C. und W. STILLE (1975): Antibiotika-Therapie.
3. Aufl., Schattauer-Verlag, Stuttgart
- SOGAARD, H. (1982): *In-vitro* antibiotic susceptibility of
E.coli isolated from acute and chronic bovine
mastitis with reference to clinical efficacy.
Nord. Vet. Med., 34, 248-254
- SCHALM, O.W. (1960): Ein neuer Mastitis-Test.
Tierärztl. Umsch., 15, 151-154

- SCHALM, O.W., E.J. CARROLL und N.C. JAIN (1971): Bovine mastitis.
Lea-Febinger Verlag, Philadelphia
- SCHALM, O.W., J. LASMANIS und M.C. JAIN (19769: Conversion of chronic staphylococcal mastitis to acute gangrenous mastitis after neutropenia in blood and bone marrow produced by an equine anti-bovine leukocyte serum.
Am. J. Vet. Res., 37, 885-890
- SCHEEL, A. (1968): Beitrag zur Ätiologie, Diagnostik und Therapie akuter Mastitiden bei Rindern.
Wien. Tierärztl. Mschr., 55, 94-100
- SCHIFFERLI, D., M. SCHÄLLIBAUM und J. NICOLET (1984): Bestimmung der Minimalhemmkonzentration bei Mastitisserregern beim Rind.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 126, 23-34
- SCHILDBACH, R. (1960): Ein Beitrag zur Pathogenese der Colimastitis unter besonderer Berücksichtigung des Makro- und Mikroklimas.
Vet. Med. Diss., München
- SCHIPPER, I.A. (1967): Die Chemotherapie der Mastitis.
Vet. Med. Nachr., 2/3, 264-279
- SCHLUEP, J. und H. HEIM (1980): Ausscheidung in der Milch von Cefacetril und Penicillin G nach intramammärer Applikation zu verschiedenen Zeitpunkten.
Schweiz. Arch. Tierheilk., 122, 39-43
- SCHMALSTIEG, R. (1960): Die Mastitis, tägliche Umweltbedingungen, Körper- und Leistungseigenschaften des Rindes als Faktoren der Anfälligkeit und Widerstandsfähigkeit.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 67, 104-107, 159-163
- SCHMID-LINDNER, A. (1967): Beiträge aus der Praxis zu Ursachen, Verlauf und Behandlung akuter Mastitiden.
Vet. Med. Diss., München
- SCHNEEMEIER, J. (1985): Empfindlichkeitsprüfung von euterpathogenen coliformen Keimen gegenüber Polymyxin B.
Vet. med. Diss., München

- STILLE, W. und P. SHAH (1973): Kinetik der Bakterizidie von Ampicillin, Penicillin G, Carbenicillin, Cephalothin, Kanamycin, Gentamycin, Polymyxin B, Sulfamethaxazol/Trimethoprim gegenüber *E. coli* Arzneim.-Forschung (drug-res.), 23, 58-60
- STOENESCU, A. (1973): Antibakterielle In-vitro-Wirkung einiger semisynthetischer Antibiotika auf Colibakterien, die von Tieren isoliert wurden. Inst. agron. "Ion Ionescu de la Brad". Iasi, lucrari stiintifice, 11, 120-123, zit. Landwirtschaftl. Zbl., IV, 1976, 08-0220
- STRAUB; O.C. und G. KIELWEIN (1967): Untersuchungen zur Virusmastitis des Rindes. Tierärztl. Umsch., 22, 288-289
- STÜNZI, H. (1973): Pathologie der Mastitis. Schweiz. Arch. Tierheilk., 115, 335-344
- TERPLAN, G. und W. GEDEK (1976): Der Resistenztest in der tierärztlichen Praxis. Testung von Erregern klinischer Mastitiden beim Rind. Tierärztl. Praxis, 4, 127-131
- TEUTE, H.W. (1961): Prädisponierende Faktoren für das Auftreten von Mastitis und Untersuchungen über die Zusammensetzung von Mastitismilch. Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 74, 185-189
- TIDESTROM, C. und H. WAHLSTROM (1983): Antibiotic therapy for acute mastitis caused by *E. coli*. Svensk. Veterinartidning, 35, 577-578
- TOLLE, A. (1984): Mastitis und präventive Veterinärmedizin. Pro Veterinario, 4, 1984
- ULLNER, W. (1959): Die Diagnostik und Therapie der Rindermastitis. Tierärztl. Umsch., 23, 286-293
- VOLLMANN; H. (1968): Zur Behandlung der mikrobiologisch gesicherten Mastitis mit Hefebeteiligung. Tierärztl. Umsch., 28, 122-127
- WALTER, A.M. und L. HEILMEYER (1975): Antibiotika-Fibel. 4. Aufl., Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart

- WALSER K., E. BIEBER, G. DANNERBECK; M. GROPPER, M. HROPOT,
H. LANKENFELD, J. MEYER, H. VERGHO und M. VIKTOR (1972):
Klinische Beiträge zur Kenntnis der akuten Mastitis
(Mastitis acuta gravis) des Rindes.
Berl. Münch. Tierärztl. Wschr., 85, 266-269,
305-309, 330-333, 344-346, 364-366
- WALSER, K. (1966): Melkmaschine und Mastitis-Untersuchungen
über die Beeinflussung der Eutergesundheit durch
die Melkmaschine.
Habilitationsschrift, Tierärztl. Fakultät München
- WEHNER, W. (1966): Zur Colimastitis des Rindes.
D. Prakt. Tierarzt, 47, 106-107
- WEIDMANN, H. (1973): Zur Verbesserung der therapeutischen
Möglichkeiten bei der akuten Mastitis beim Rind.
D. Prakt. Tierarzt, 54, 50-52
- WEIGT, U. (1974): Gezielte Therapie der akuten Mastitiden
in der Praxis.
D. Prakt. Tierarzt, 55, Nachtrag, 53-56
- WEIGT, U. (1984): Überblick über Diagnose und Therapie aku-
ter Mastitiden.
Coll. vet., XV, 119-123
- WEIGT, U. und D. AHLERS (1978): Schwere Mastitiden im späten
Stadium der Laktationsruhe und zum Abkalbetermin.
Tierärztl. Umsch., 6, 320-324
- WEIGT, U. und D. AHLERS (1982): Zur Ätiologie, Symptomato-
logie und Therapie der Hefemastitis beim Rind.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 89, 234-238
- WEIGT, U. und BLECKMANN, E. (1977): Sensibilitätstest und
Mastitistherapie.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 84, 234-235
- WEIGT, U. und H. FRERKING (1967): Zur Verbreitung perakut
verlaufender Euterentzündungen durch ungenügend
gereinigte Melkmaschinen.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 74, 610-612

- WEIGT, U. und KRAMER, R. (1968): Zur Zunahme der Antibiotikaresistenz bei Mastitisserregern.
Dtsch. Tierärztl. Wschr., 75, 617-622
- WINTER, H. (1974): Untersuchungen über die Wirkung von Dimethylsulfoxid (DMSO) -Flumetason als Zusatztherapie bei der akuten Mastitis des Rindes.
Vet. med. Diss., München
- WRIGHT, W. und H. WELCH (1960): zit. nach WALTER, A. und L. HEILMEYER (1975)
- ZIV, G. (1980 a): Availability and Usage of New Antibacterial Drugs in Europe.
J. Am. Vet. Med. Assoc., 176, 1122-1128
- ZIV, G. (1980 b): Practical pharmacokinetic aspects of mastitis therapy - 2: Practical and therapeutic applications.
Vet. Med. Small Anim. Clin., 75, 469-474
- ZIV, G., J. HARTMANN und M. TORTEN (1978): In vitro inactivation of endotoxin by Polymyxin B and Colistin in mastitis milk.
J. vet. Pharmacol. Therap., 1, 213-216
- ZIV, G., I.F.M. NOUWS and G.A.M. VAN GINNEKEN (1982):
The pharmacokinetics and tissue levels of Polymyxin B, Colistin and Gentamycin in calves.
J. vet. Pharmacol. Therap., 5, 45-48
- ZIV, E. und W.D. SCHULTZE (1982): Pharmacokinetics of Polymyxin B administered via the bovine mammary gland.
J. vet. Pharmacol. Therap., 5, 123-129
- ZIV, G. und W.D. SCHULTZE (1983): Influence of intramammary infusion of Polymyxin B on the clinicopathologic course of endotoxin-induced mastitis.
Am. J. Vet. Res., 44, 1446-1450
- ZIV, G. und F.G. SULMANN (1973): Permeability of the Mammary Gland to large Antibiotic Molecules.
Zbl. Vet. Med., 20, 388-394

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Walser für die Überlassung des Themas und die mir jederzeit gewährte freundliche und geduldige Hilfestellung.

Für die Durchführung der bakteriologischen Untersuchungen danke ich den techn. Assistentinnen an der Gynäkologischen Tierklinik München und den Mitarbeitern des Tiergesundheitsdienstes in Regensburg.

Für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen möchte ich Herrn Prof. Osterkorn danken.

Meinem Leehrtierarzt H. Hüttl möchte ich gleichfalls Dank dafür aussprechen, daß er mir die Möglichkeit gegeben hat, die praktischen Arbeiten in seinem Praxisgebiet durchzuführen.

Der Firma Grüntex GmbH möchte ich für die kostenlose Überlassung des Prüfpräparates danken.

LEBENS LAUF

Am 2.3.1954 wurde ich als zweites Kind des techn. Angestellten Johann Sikorski und dessen Ehefrau Ilse Sikorski, geb. Ort, in Schwandorf geboren. Nach dem Besuch der Volksschule Wackersdorf und der Evangelischen Volksschule Schwandorf trat ich 1964 in das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium in Schwandorf ein, wo ich 1974 das Abitur ablegte. Nach zweijähriger Bundeswehrtätigkeit als Sanitätssoldat und einjähriger Beschäftigung als Fabrikarbeiter, begann ich im Wintersemester 1977 an der Ludwig-Maximilians-Universität München, Fachbereich Tiermedizin, das Studium. 1980 heiratete ich die technische Zeichnerin Paula Bronold. 1982 wurde unsere Tochter Nina geboren. Nach Beendigung des Studiums im Dezember 1983 wurde mir im Januar 1984 die tierärztliche Approbation zugesprochen. Seit Februar 1984 bin ich als Assistent in der Gemischtpraxis von H. Hüttl in Oberviechtach beschäftigt. 1984 begann ich mit den Untersuchungen zu der vorliegenden Dissertation.

